

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**ESTUDIO DE LOS PATRONES MOTORES ESOFÁGICOS Y DEL  
REFLUJO MEDIANTE MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN E  
IMPEDANCIOMETRÍA EN PACIENTES CON  
ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

TESIS DOCTORAL presentada por la Licenciada en Medicina Leticia Martín Martín, para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

Directores: Prof. Dr. D. Cecilio Santander Vaquero y Prof. Dr. D. Ricardo Moreno-Otero.

MADRID, 2009.

***“Trataré al que me haya enseñado este arte como a mis progenitores, y compartiré mi vida con él, y le haré partícipe, si me lo pide, y de todo cuanto le fuere necesario, y consideraré a sus descendientes como a hermanos, y les enseñaré este arte, si desean aprenderlo, sin remuneración ni contrato”.***

Juramento Hipocrático

A todos los que me enseñasteis “este arte” y a mis padres.



**TESIS DOCTORAL:** Estudio de los patrones motores y del reflujo mediante manometría de alta resolución e impedanciometría en pacientes con esofagitis eosinofílica.

**DOCTORANDO:** Leticia Martín Martín.

D. Ricardo Moreno Otero, Profesor Asociado de Patología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa; y D. Cecilio Santander Vaquero, médico adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa, consideran que este trabajo reúne los requisitos académicos y científicos para ser presentado como tesis doctoral. Es un estudio que analiza la utilidad de la manometría esofágica de alta resolución en el diagnóstico de la Esofagitis Eosinofílica; así como el reflujo mediante impedanciometría intraluminal esofágica para el estudio del reflujo en estos pacientes. Se aportan hallazgos novedosos manométricos como el aumento de la presión intrabolo, diagnóstico más prevalente en la esofagitis eosinofílica, y su correlación con los episodios de impactación alimentaria.

En esta tesis se propone que el aumento de la presión intrabolo objetivado mediante manometría de alta resolución forme parte de los criterios diagnósticos de la esofagitis eosinofílica.

Madrid a .....

Fdo:

Director de Tesis Doctoral

Dr. Cecilio Santander Vaquero

Fdo:

Director de Tesis Doctoral

Dr. Ricardo Moreno Otero

## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de este trabajo de Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la inestimable ayuda de mis directores, el Prof. Dr. Santander Vaquero y el Prof. Dr. Moreno-Otero.

Al Dr. Cecilio Santander Vaquero, por su entusiasmo, su estímulo diario, su paciencia y su profesionalidad, gracias por ser el mejor ejemplo.

A mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital de la Princesa, que estuvieron en mis inicios en la Medicina y permanecerán para siempre en mi corazón. Gracias por enseñarme a amar esta profesión.

A mi familia, por su apoyo incondicional.

A Sandra, Isabel y Almudena.

# **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**EE:** Esofagitis Eosinofílica

**RGE:** Reflujo gastroesofágico

**ERGE:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico

**IBPs:** Inhibidores de la bomba de protones

**MC:** Manometría convencional

**MAR:** Manometría de alta resolución

**IIM:** Impedanciometría intraluminal multicanal

**AGA:** American Gastroenterological Association

**CGA:** Campo de gran aumento

**HPF:** High power field

**MEE:** Manometría esofágica estacionaria

**EES:** Esfínter esofágico superior

**EEL:** Esfínter esofágico inferior

**UEG:** Unión esófago-gástrica

**PEI:** Peristalsis esofágica ineficaz

**PRI:** Presión de relajación integrada

**ICD:** Índice contráctil distal medio

**PIB:** Presión intrabolo

**VC:** Velocidad de contracción

**NO:** Óxido nítrico

**VIP:** Péptido intestinal vasoactivo

**RTEEI:** Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior

**IL:** Interleucina

**EC:** Enfermedad celíaca

# ÍNDICE

<b>I.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Definición y patogenia de la Esofagitis Eosinofílica (EE).....</b>	<b>3</b>
1.1. Etiopatogenia de la EE.....	4
1.2. Reclutamiento de los leucocitos eosinófilos en el esófago.....	7
1.3. Asociación con fenómenos inmunoalérgicos.....	10
<b>2. Esófago.....</b>	<b>13</b>
2.1. Histología esofágica.....	14
2.2. Vascularización del esófago.....	18
2.3. Inervación esofágica.....	19
2.4. Actividad motora esofágica.....	22
<b>3. Epidemiología y presentación clínica de la Esofagitis Eosinofílica.....</b>	<b>25</b>
3.1. Prevalencia .....	25
3.2. Distribución por sexos.....	26
3.3. Presentación clínica.....	27
3.3.1. Síntomas en el adulto.....	27
3.3.2. Síntomas en la edad pediátrica.....	28
<b>4. Diagnóstico de EE.....</b>	<b>29</b>
4.1. Diagnóstico diferencial.....	31
4.2. Asociación con otras enfermedades.....	32
4.2.1. Enfermedad Celíaca.....	32
4.2.2. Enfermedad de Crohn.....	33
4.2.3. Esófago de Barrett.....	33
4.2.4. EE y enfermedad alérgica.....	33
<b>5. Estudio endoscopico en la EE.....</b>	<b>35</b>
5.1. Ecoendoscopia en la EE.....	36
<b>6. Estudio radiológico en la EE.....</b>	<b>38</b>

<b>7. Tratamiento de la EE.....</b>	<b>39</b>
7.1. Tratamiento farmacológico.....	39
7.2. Dietas de restricción alimentaria.....	41
7.3. Tratamiento endoscópico.....	41
7.4. Algoritmo terapéutico.....	43
<b>8. Manometría esofágica.....</b>	<b>44</b>
8.1. Utilidad e indicaciones de la manometría esofágica .....	44
8.2. Equipos de registro de manometría esofágica.....	47
8.3. Manometría convencional en la EE: estudios preliminares.....	50
8.4. Manometría esofágica de alta resolución (MAR).....	52
8.4.1. Concepto de manometría de alta resolución.....	52
8.4.2. Representación mediante zonas topográficas de presión.....	52
8.4.3. Implicación de la MAR en la práctica clínica: modificación de los diagnósticos clásicos.....	55
<b>9. Impedanciometría intraluminal multicanal esofágica: estudio del reflujo.....</b>	<b>56</b>
9.1. Principios básicos de la impedanciometría planimétrica.....	56
9.2. Impedanciometría acoplada a pH-metría (IMM-pH) ambulatoria en el estudio del reflujo.....	58
9.3. Estudio del reflujo en la EE.....	61
<b>10. Estudios preliminares realizados en el Hospital Universitario de La Princesa.....</b>	<b>62</b>
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
<b>III. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>66</b>
<b>1. Diseño de estudio.....</b>	<b>67</b>
1.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	68
<b>2. Estudio de motilidad mediante MAR.....</b>	<b>70</b>



<b>3. Estudio del ácido mediante IMM-pH ambulatoria en pacientes con EE.....</b>	<b>73</b>
<b>4. Otras variables estudiadas en pacientes con EE.....</b>	<b>76</b>
4.1. Variables clínicas.....	76
4.2. Estudio endoscópico.....	76
<b>5. Análisis estadístico.....</b>	<b>78</b>
<b>6. Consideraciones éticas y legales.....</b>	<b>79</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>80</b>
<b>1. Descripción de la muestra.....</b>	<b>81</b>
<b>2. Grupo control.....</b>	<b>82</b>
2.1. Características basales de los controles.....	82
2.2. Hallazgos de la MAR en el grupo control.....	84
2.2.1. Estudio del cuerpo esofágico.....	84
2.2.2. Estudio del esfínter esofágico inferior (EEI) y superior (EES).....	86
<b>3. Grupo de la Esofagitis Eosinófilica.....</b>	<b>87</b>
3.1. Características basales del grupo de la EE.....	87
3.2. Hallazgos de la MAR en pacientes con EE.....	89
3.2.1. Estudio del cuerpo esofágico.....	89
3.2.2. Estudio del EEI y EES.....	90
<b>4. Comparación de los resultados obtenidos en la MAR en casos y controles.....</b>	<b>93</b>
4.1. Comparación del comportamiento del cuerpo esofágico.....	93
4.1.1. Sensibilidad y especificidad de la prueba.....	93
4.2. Comparación del EEI y EES.....	95
4.3. Análisis de la relación entre el EEI y el cuerpo esofágico en pacientes con EE.....	97

<b>5. Relación entre la MAR y otras variables estudiadas en pacientes con EE.....</b>	<b>98</b>
5.1. MAR y tiempo de evolución de la enfermedad.....	98
5.2. Relación entre el aumento de la presión intrabolo (PIB) y la desimpactación endoscópica.....	100
5.3. Relación entre PIB y frecuencia de la disfagia.....	102
5.4. PIB y hallazgos estructurales endoscópicos.....	103
<b>6. Estudio del pH en pacientes con EE mediante impedanciometría intraluminal     esofágica acoplada a pH-metría (IMM-pH) ambulatoria de 24 horas.....</b>	<b>104</b>
6.1. Características basales de los pacientes.....	104
6.2. Resultados obtenidos en el estudio con IMM-pH.....	105
6.2.1. Correlación entre síntomas y estudio con IMM-pH.....	107
6.3. Distribución de los resultados de la IMM-pH en relación con los hallazgos en la MAR.....	108
<b>7. Hallazgos endoscópicos en pacientes con EE.....</b>	<b>111</b>
7.1. Desimpactación endoscópica alimentaria.....	115
7.1.1. Tiempo de evolución de la enfermedad y desimpactación endoscópica.....	116
7.2. Complicaciones durante el procedimiento endoscópico.....	117
<b>8. Otras variables estudiadas en pacientes con EE.....</b>	<b>118</b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>119</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>131</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>133</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>153</b>
Anexo 1.....	154
Anexo 2.....	157



# **I. INTRODUCCIÓN**

La Esofagitis Eosinofílica (EE) fue descrita por primera vez en 1977 <sup>(1)</sup>, aunque en los últimos años se ha definido como entidad propia. Típicamente ha sido una enfermedad pediátrica. En el adulto se considera una enfermedad infradiagnosticada a pesar del incremento de los casos descritos en la última década. Se desconoce si este aumento de la prevalencia es debido a una mayor detección, o a un aumento real de su incidencia.

La EE es una enfermedad crónica, caracterizada por una infiltración de la pared esofágica por leucocitos eosinófilos, en ausencia de dicha infiltración en otros tramos del tracto digestivo <sup>(2, 3)</sup>.

En el adulto, la forma habitual de presentación clínica se caracteriza por disfagia intermitente, a menudo acompañada de episodios de impactación alimentaria. Es posible la aparición de síntomas que sugieren enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), refractarios al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones <sup>(4)</sup>.

# **1. DEFINICIÓN Y PATOGENIA DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA.**

La EE es una enfermedad inflamatoria primaria del esófago de etiología desconocida, caracterizada por la infiltración parcheada de la pared esofágica por leucocitos eosinófilos, demostrado mediante histología, en ausencia de ERGE <sup>(3, 5)</sup>. Se produce por una respuesta inmunoalérgica frente a antígenos de la dieta o ambientales, e implica la consideración del esófago como un órgano con actividad inmunológica <sup>(6-12)</sup>.

Afecta a niños y adultos, aunque la presentación clínica es diferente. En el adulto la disfagia y los episodios de impactaciones alimentarias son los síntomas principales, y suponen una importante afectación en la calidad de vida del enfermo. En los niños la enfermedad se presenta como rechazo al alimento, vómitos y dolor abdominal <sup>(2)</sup>.

## 1.1. ETIOPATOGENIA DE LA EE

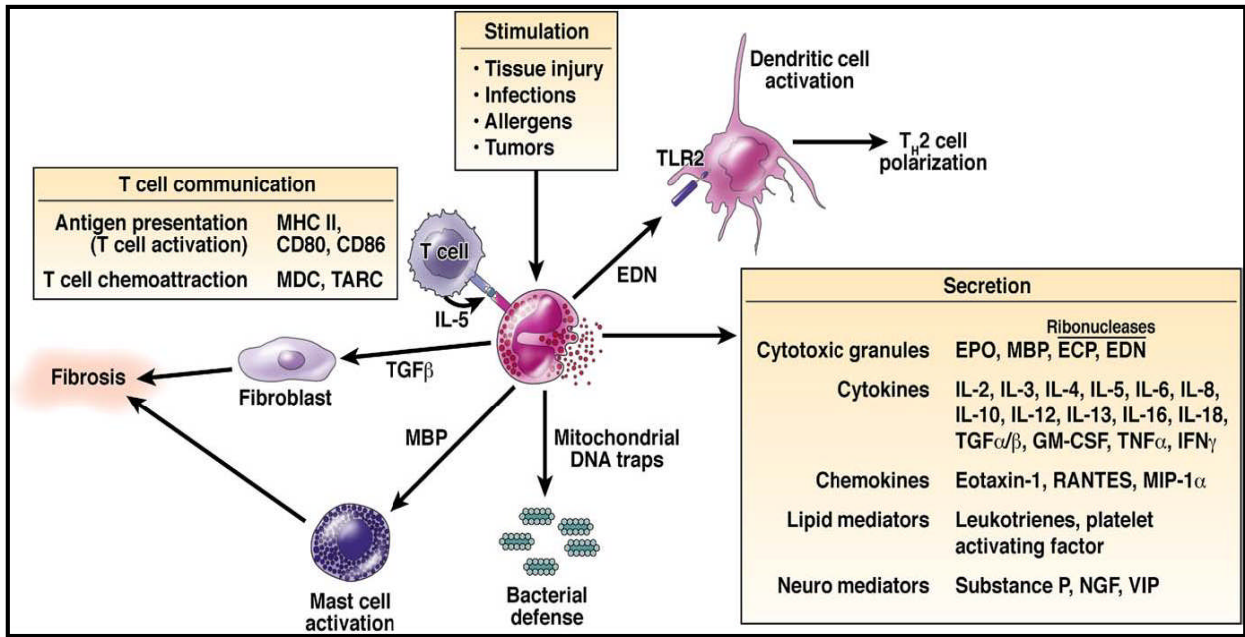
La degranulación de los eosinófilos en estructuras musculares y nerviosas de la pared esofágica implica la remodelación y fibrosis de la misma, y podría explicar tanto los síntomas, como los hallazgos endoscópicos observados en la EE <sup>(13, 14)</sup>. Esta teoría se basa en el paradigma de otras enfermedades mediadas por eosinófilos como el síndrome hipereosinofílico o el asma alérgico <sup>(15)</sup>.

Los eosinófilos contienen en sus gránulos múltiples componentes con actividad biológica como las Interleucinas 2,3,4,5,6,7,8,10,12,13,16 y 18, diversas proteínas citotóxicas preformadas (proteína mayor básica, proteína catiónica eosinófila, peroxidasa eosinófila y neurotoxina derivada del eosinófilo) y mediadores lipídicos (factor activador de plaquetas y leucotrieno C4). Además, tienen efectos proinflamatorios mediante la liberación de quimiocinas (RANTES, eotaxinas) y mediadores lípidos como los leucotrienos; así como efectos profibróticos mediados por el factor activador de plaquetas y el factor transformante de crecimiento alpha/beta (TGF $\alpha$ - $\beta$ ) <sup>(16)</sup>. Contienen también diferentes moléculas como el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, el factor de necrosis alpha o el interferón gamma, moléculas de adhesión vascular (VCAM), sustancia P, péptido intestinal vasoactivo y el factor de crecimiento endotelial (VEGA) <sup>(17, 18)</sup>.

De todas las sustancias liberadas, destacan la proteína mayor básica (PMB) y el TGF- $\beta$ . La PMB es un potente antagonista de los receptores de la acetilcolina M2 que controlan la función del músculo liso esofágico y de la muscularis mucosa, produciendo su contracción; el depósito extracelular de la PMB se ha demostrado en pacientes con EE <sup>(19)</sup>. La PMB aumenta la reactividad del músculo liso esofágico mediante el bloqueo de los receptores muscarínicos <sup>(11)</sup>. La contractilidad producida

por la PMB puede ser bloqueada mediante anticuerpos anti-PMB en animales de experimentación <sup>(20)</sup>. La PMB junto con el factor TGF- $\beta$  inducen la hiperplasia de la capa basal, que contribuye al engrosamiento de la pared y a la formación de anillos esofágicos. Además el TGF- $\beta$  activa los fibroblastos, que secretan matriz extracelular en exceso, produciéndose una fibrosis subepitelial que explicaría la formación de anillos y estenosis <sup>(14)</sup>. El TGF- $\beta$  también induce la hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso y, por tanto, un engrosamiento de la muscular propia, que explicaría las alteraciones de la motilidad, la disfagia, los anillos transitorios y las impactaciones alimentarias en ausencia de alteraciones estructurales <sup>(14)</sup>. Otras sustancias implicadas son el VCAM, el TGF- $\alpha$ , la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina derivada del eosinófilo y la peroxidasa eosinófila <sup>(11)</sup>.





**Figura 1: Modelo propuesto por Rothenberg <sup>(21)</sup> que muestra el mecanismo por el que los eosinófilos en respuesta a diferentes estímulos, liberan las proteínas catiónicas preformadas: EPO, MBP, ECP y EDN. La EDN es un ligando de la TRL-2, con capacidad de activar a las células dendríticas. Además de liberar las proteínas preformadas, producen gran variedad de citoquinas, quimiocinas, mediadores lipídicos y neuromoduladores.**

EDN (*eosinophil-derived neurotoxin*): neurotoxina derivada del eosinófilo. ECP (*eosinophil cationic protein*): proteína catiónica eosinofila, EPO (*eosinophil peroxidase*): peroxidasa eosinófila. MBP (major basic protein): proteína mayor básica. TGF $\beta$ : factor transformante de crecimiento beta. TRL-2: Toll-like receptor.

## **1.2. RECLUTAMIENTO DE LOS LEUCOCITOS EOSINÓFILOS EN EL ESÓFAGO**

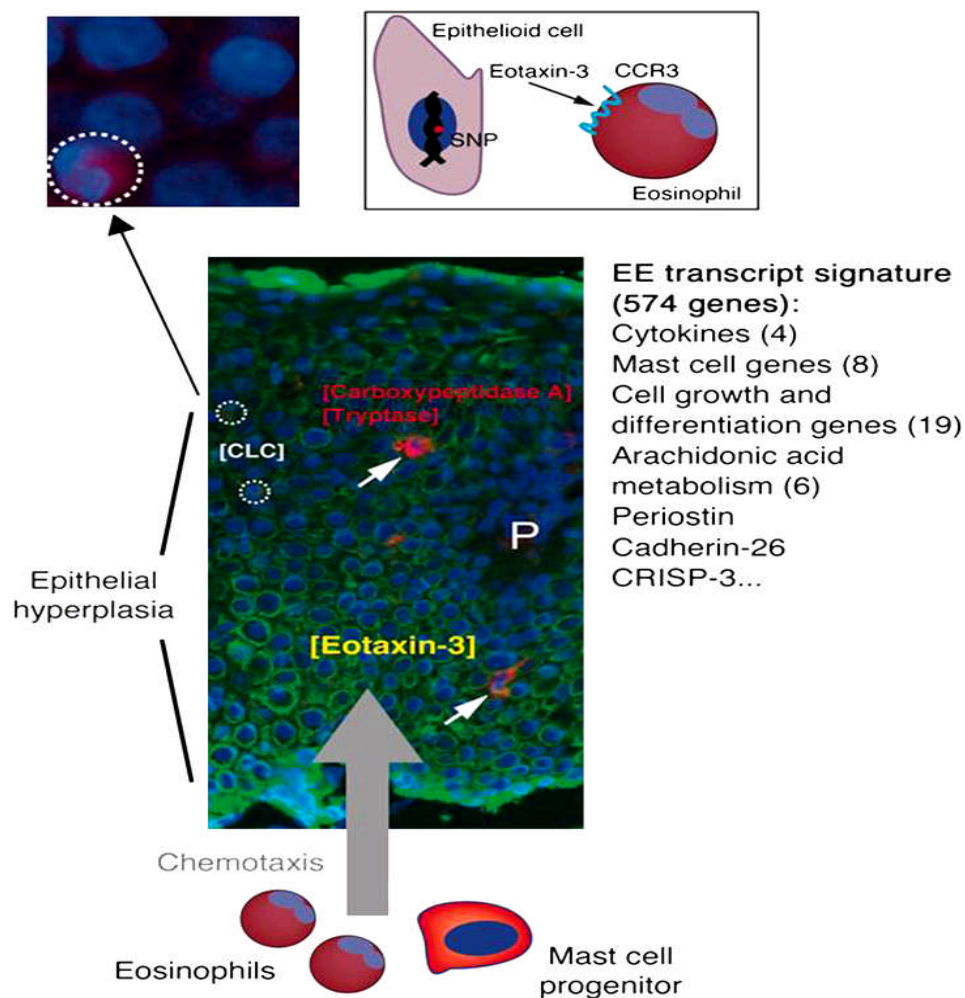
Aunque la mayoría de los estudios sobre el comportamiento de los eosinófilos se han desarrollado en el pulmón y en la sangre, en los últimos años se ha logrado un mayor conocimiento de su comportamiento en el tracto digestivo <sup>(6, 16, 22)</sup>.

Los leucocitos eosinófilos están presentes en la médula ósea, en sangre periférica y en órganos con superficies mucosas. En el tracto digestivo aparecen fundamentalmente en la lámina propia del estómago, intestino delgado, ciego y colon y en condiciones de normalidad no se encuentran en el esófago.

Los eosinófilos proceden de las células “stem” o germinales de la médula ósea, donde maduran y adquieren los gránulos antes de migrar al compartimento vascular; estos procesos de maduración y proliferación están controlados por la interleucina 5 (IL-5), que es la más específica para los eosinófilos y cuya sobreexpresión produce un aumento de éstos en tejidos periféricos <sup>(4, 23)</sup>.

El paso de los eosinófilos desde la sangre a las mucosas está mediado por citocinas Th2; en concreto, la IL-4 y la IL-13 actúan como factores quimiotácticos e inducen la expresión en la superficie de los eosinófilos de ligandos de la familia de las beta integrinas, como la VLA-4, y de sus receptores en la superficie de las células endoteliales, como la molécula de adhesión celular vascular VCAM-1 <sup>(9)</sup>. Algunas quimiocinas como la eotaxina-1, eotaxina-2 y eotaxina-3, los leucotrienos B4 y el factor activador plaquetario, actúan como quimiotácticos específicos para eosinófilos, atrayéndolos mediante un gradiente relacionado con factores microambientales de la mucosa <sup>(6, 9, 16, 22, 24)</sup>. De todas ellas, la eotaxina-3 parece jugar un papel clave en el reclutamiento de los eosinófilos. Blanchard y cols, <sup>(25)</sup>

encontraron una diferencia en la expresión del gen que codifica la eotaxina-3; éste aparece elevado 53 veces en los niños con EE, en comparación con la población sana <sup>(25)</sup>. Además, el polimorfismo de un único nucleótido del gen de la eotaxina-3 se asoció con mayor susceptibilidad para EE <sup>(25, 26)</sup>. En un estudio retrospectivo, Bhattacharya y cols. <sup>(27)</sup> encontraron en 33 adultos con EE unos niveles de eotaxina-3 superiores en 1,4 veces respecto a los pacientes con ERGE <sup>(27)</sup>. Blanchard realizó su estudio en niños y Bhattacharya analizó una serie corta; además, ambos estudios ofrecen resultados cuantitativamente muy diferentes. El estudio genético de la eotaxina-3 no es una técnica de rutina en la práctica clínica; por lo tanto, no es útil actualmente en el diagnóstico de la EE.



**Figura 2. Mecanismo patológico propuesto por Blanchard <sup>(26)</sup> en la Esofagitis Eosinofílica:** la sobreexpresión de los receptores de la eotaxina-3 por las células del epitelio esofágico, promueve el reclutamiento de los eosinófilos. Las flechas blancas señalan los mastocitos entre células epiteliales; “P” indica el tejido estromal. Los eosinófilos se identifican mediante círculos blancos discontinuos (en el panel superior izquierdo con magnificación X1000).

### 1.3. ASOCIACIÓN CON FENÓMENOS INMUNOALÉRGICOS

Se postula que la EE está desencadenada por una respuesta aberrante a elementos de la dieta ó aeroalérgenos, en el que estarían implicadas tanto la respuesta celular tipo Th2, con papel destacado de la IL-5 y las eotaxinas, como la humoral mediante la IgE <sup>(6, 19, 22, 26, 28-32)</sup>. El aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en la última década apoya el hecho de que la EE pueda estar mediada por este mecanismo <sup>(33)</sup>.

#### Respuesta celular en la EE:

Se conoce que en la ERGE, los linfocitos T esofágicos están aumentados. Recientemente se ha demostrado en las biopsias esofágicas de pacientes con EE que la presencia de linfocitos T es mayor con respecto a los controles sanos; así como que tras el tratamiento específico, el número de linfocitos decrece <sup>(8, 9, 34)</sup>. También se ha documentado un aumento significativo de células CD<sup>3</sup>, CD<sup>4</sup> y CD<sup>8</sup>, tanto en adultos como en niños <sup>(32, 35)</sup>.

La IL-5 regula múltiples aspectos de los eosinófilos, incluyendo la proliferación, el paso de la médula a la circulación sistémica, su maduración y activación <sup>(36)</sup>. La IL-5 parece ser una citosina crucial en el desarrollo de la EE; en animales de experimentación, su sobreexpresión induce EE, mientras que su neutralización bloquea el desarrollo de la enfermedad. Además, su déficit inducido en ratones genéticamente modificados, protege frente al desarrollo experimental de EE <sup>(31)</sup>. En humanos el bloqueo de la IL-5 con mepolizumab produce una mejoría histológica, endoscópica y clínica <sup>(36)</sup>.

### Respuesta humoral en la EE:

Aunque la infiltración primaria de los eosinófilos en la EE se deba a la respuesta celular, se han identificado abundantes células plasmáticas secretoras de IgE en el epitelio esofágico, viendo que la inmunidad humoral tiene un papel importante en esta entidad <sup>(37, 38)</sup>. Aunque se ha descrito tanto en niños como en adultos con EE un aumento de IgE total en sangre, debido a la frecuente asociación de la EE con enfermedades alérgicas, no se puede concluir que el incremento de la IgE esté relacionado específicamente con la EE <sup>(2, 10, 39-46)</sup>. Los mastocitos también participan en la respuesta inmune y se encuentran aumentados en el epitelio esofágico de los pacientes con EE <sup>(26, 47, 48)</sup>. Se han identificado mastocitos en las proximidades de fibras nerviosas aferentes, y se ha encontrado una correlación entre el número de mastocitos y de eosinófilos <sup>(26)</sup>. En pacientes con alergias alimentarias, la liberación de sus gránulos producida a través de la activación de receptores para IgE contribuye a la dismotilidad digestiva; en la EE este fenómeno podría inducir la contracción del músculo liso esofágico <sup>(26)</sup>.

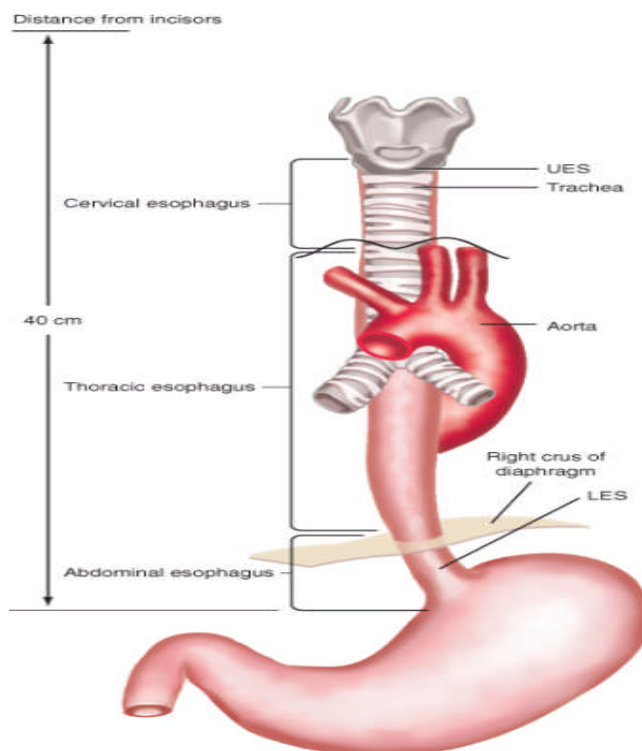
Se desconoce si el alérgeno actúa sobre el epitelio esofágico de una manera local o sistémica. La frecuente asociación de la EE con enfermedades alérgicas, la eosinofilia periférica y la elevación de la IgE, hacen pensar que el alérgeno actué a nivel sistémico. Sin embargo, no todos los pacientes con EE asocian manifestaciones extraesofágicas; en estos casos el antígeno actuaría a nivel local, bien en el propio esófago o fuera de él <sup>(28)</sup>.

El estudio realizado por Teitelbaum y cols. <sup>(32)</sup> con ratones sensibilizados a *Aspergillus* en la tráquea, demostró un acumulo de eosinófilos en el esófago, además de en pulmón; sin embargo, cuando se intentó la sensibilización por vía oral

o intragástrica con el alérgeno, no se objetivó infiltración de eosinófilos en el esófago <sup>(32)</sup>. Este fenómeno podría extrapolarse a humanos, como ilustra la gran cantidad de pacientes con EE que presentan antecedentes de asma bronquial y rinoconjuntivitis, aunque no refieran alergias alimentarias; de hecho, en pacientes adultos es más frecuente encontrar sensibilización en los test cutáneos a aeroalérgenos que a antígenos alimentarios <sup>(29)</sup>.

## 2. ESÓFAGO

El esófago es un órgano tubular hueco, de 18 a 26 cm de longitud, con dos zonas esfinterianas en sus extremos. Conecta la faringe y el estómago y se localiza en la cavidad torácica. Proximalmente, el esófago comienza en la unión entre los músculos constrictor faríngeo inferior y cricofaríngeo, zona de músculo estriado conocida como esfínter esofágico superior (EES). Por debajo de éste, el cuerpo del esófago discurre por el mediastino posterior, detrás de la tráquea y del bronquio principal izquierdo. A la altura de la décima vértebra torácica el esófago abandona el tórax, a través de un hiato situado en el pilar derecho del diafragma. Dentro del hiato, el cuerpo esofágico termina en un segmento de músculo liso circular asimétrico de 2-4 cm de longitud, conocido como esfínter esofágico inferior (EEI).



**Figura 3. Esquema de la localización esofágica y su relación con estructuras adyacentes.**



## 2.1. HISTOLOGÍA ESOFÁGICA

La pared esofágica está compuesta por cuatro capas: mucosa interna, submucosa, muscular propia y adventicia externa, a diferencia del resto del tubo digestivo, el esófago no posee serosa.

### **Mucosa esofágica:**

La mucosa esofágica está recubierta de un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, constituido a su vez por tres capas: estrato córneo, espinoso y germinativo.

Endoscópicamente la mucosa esofágica es lisa y de color rosado.

El estrato córneo es la capa más cercana a la luz esofágica; actúa como barrera entre el contenido de la luz y la sangre. El estrato espinoso contiene células con actividad metabólica, cuya forma se debe a los desmosomas que las conectan y que mantienen la integridad del tejido. El estrato germinativo contiene células cuboideas con actividad replicativa únicamente. Además, el epitelio esofágico contiene otro tipo de células: endocrinas, melanocitos, linfocitos y células de Langerhans. Bajo el epitelio se encuentra la lámina propia, formada por una red de tejido conjuntivo que contiene los vasos sanguíneos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. La tercera capa que forma la mucosa es la muscular de la mucosa, delgada capa de músculo liso que separa la lámina propia de la submucosa.



**Figura 4. Imagen endoscópica de la mucosa esofágica normal: lisa, rosada y con un fino dibujo vascular.**

### **Submucosa:**

La submucosa está constituida por tejido conjuntivo que alberga vasos sanguíneos, conductos linfáticos, el plexo de Meissner y glándulas que secretan el moco y otras sustancias, como bicarbonato y factor de crecimiento epidérmico. Su función es la defensa y la reparación del epitelio esofágico <sup>(49)</sup>.

### **Muscular:**

La capa muscular esofágica tiene un grosor de unos 0,5 a 2,5 mm. La faringe, el esfínter esofágico superior y el tercio proximal del cuerpo esofágico, están compuestos de músculo estriado. El tercio distal esofágico está compuesto

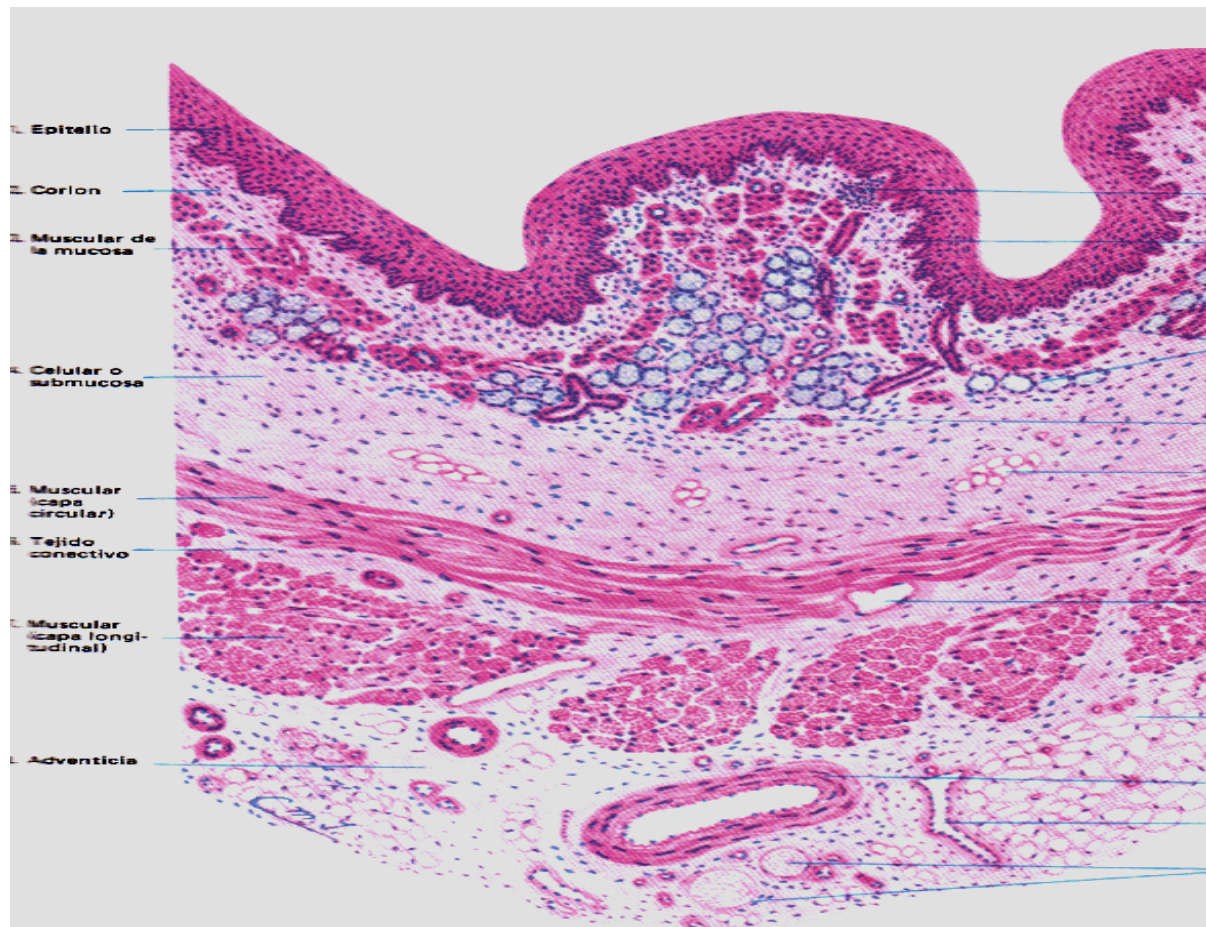
básicamente por músculo liso; los dos tipos musculares se mezclan en una porción no constante del esófago medio.

#### Músculo estriado:

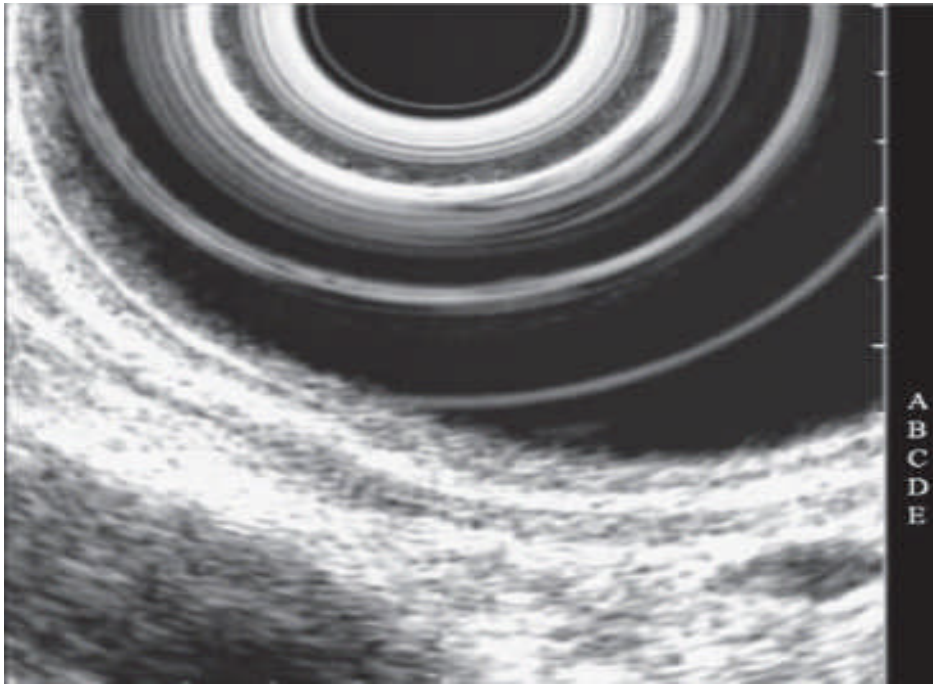
El músculo estriado esofágico comienza en la parte más distal del músculo cricofaríngeo. Está compuesto por dos capas, una externa orientada longitudinalmente y otra más delgada e interna de orientación circular. El menor grosor de las fibras circulares en comparación con las longitudinales es un dato característico de la musculatura esofágica que la diferencia del resto del tubo digestivo <sup>(50)</sup>. Microscópicamente, la musculatura estriada esofágica consta de fibras de gran diámetro en el esófago alto y más pequeñas en su porción distal. La célula muscular estriada es alargada y multinucleada. Existe abundante tejido conjuntivo de soporte que permite la unión entre las diferentes fibras musculares. La mayoría de las fibras musculares son de tipo 2, es decir de contracción rápida.

#### Músculo liso:

Al igual que con el músculo estriado, las fibras musculares lisas se disponen en el esófago con una capa externa longitudinal y otra interna circular. Microscópicamente el músculo liso está compuesto por células fusiformes de un solo núcleo. Las células musculares lisas se ordenan de forma que la porción media (más gruesa) se complementa con los extremos delgados de las células colaterales <sup>(50)</sup>. Las fibras musculares lisas son en su mayoría de contracción lenta.



**Figura 5. Corte histológico de pared esofágica: se observa la mucosa con sus diferentes estratos: submucosa, muscular propia y la adventicia. Tinción con Hematoxilina y Eosina (X 100). Tomado de [www.gastrointestinal.atlas.com](http://www.gastrointestinal.atlas.com).**



**Figura 6. Imagen ecoendoscópica con sonda de 10 MHz de la pared esofágica: A corresponde a la superficie de unión entre la luz y la mucosa. B es la mucosa esofágica, C indica la submucosa, D la muscular propia y E adventicia. La mucosa y la muscular propia son hipoecoicas, y la submucosa y adventicia son hiperecoicas. Tomado de Sleisenger y Fordtran. 8ª edición. Capítulo 40.**

## **2.2. VASCULARIZACIÓN DEL ESÓFAGO**

La circulación arterial y venosa del esófago es segmentaria. El esófago cervical o superior recibe el aporte principal de las arterias tiroideas superiores, y en menor medida de las inferiores. El esófago medio está irrigado por ramas de la arteria

traqueobronquial, intercostales y ramas directas de la aorta descendente. El esófago distal recibe sangre de las arterias gástrica izquierda, frénica inferior izquierda y esplénica <sup>(51)</sup>.

El retorno venoso se origina en dos redes venosas, una intramucosa y otra submucosa que poseen amplias interconexiones. Las ramas perforantes atraviesan la capa muscular y drenan a una red periesofágica. Esta red periesofágica a nivel del esófago superior drena a la vena cava superior, mientras que el esófago medio drena a la ácigos, y el esófago distal drena a la porta a través de las gástricas cortas y de la gástrica izquierda <sup>(50)</sup>.

### **2.3. INERVACIÓN ESOFÁGICA**

El funcionamiento normal del esófago depende de numerosos mecanismos de control que interaccionan entre ellos. Estos mecanismos se localizan tanto en diferentes niveles del sistema nervioso central, como en nervios periféricos y músculos intramurales <sup>(49)</sup>.

Existe una importante interacción entre ambos sistemas periférico y central pero, hasta la fecha no se ha podido determinar con exactitud cómo se produce ni cual de los niveles de control del peristaltismo predomina en condiciones normales.

### Inervación extrínseca:

#### \*Vías aferentes:

La inervación sensitiva procedente de todo el esófago viaja a través del nervio vago y de los cuerpos celulares del ganglio nudoso o inferior del vago. Esta vía sensitiva es muy importante para el control y la modulación de la actividad motora esofágica. También el sistema nervioso simpático lleva información sensitiva hasta los segmentos medulares situados entre C1 y L3.

Los estímulos esofágicos (fisiológicos o no fisiológicos) son reconocidos por los receptores situados en la pared esofágica. Los mecanorreceptores son los más estudiados y parecen localizarse en la mucosa. Responden a la distensión producida por el volumen, aunque pueden transmitir información nociceptiva. Es probable la existencia de quimiorreceptores mucosos sensibles al ácido <sup>(52)</sup>.

#### \*Vías eferentes:

El nervio vago recibe fibras eferentes del núcleo ambiguo y del núcleo motor dorsal del vago, e inerva las partes musculares estriadas y lisa del esófago, incluidos los esfínteres. En el caso del EEI se han identificado dos grupos de neuronas motoras en el núcleo motor dorsal, uno que induce la contracción y otro la relajación del esfínter. Las fibras colinérgicas destinadas a la musculatura estriada terminan en la placa neuromuscular y actúan a través de receptores nicotínicos. Las fibras destinadas a la musculatura lisa, a diferencia de las anteriores, terminan en los plexos neuronales intrínsecos del esófago y actúan mediante receptores nicotínicos o muscarínicos tipo M1 <sup>(50)</sup>. Las conexiones simpáticas eferentes esofágicas se originan en los ganglios cervicales, el ganglio celíaco y los ganglios de las cadenas paravertebrales, y acceden al esófago a través del sistema vascular.

### Inervación intramural:

La musculatura del esófago posee el plexo nervioso mientérico (Auerbach), que está más desarrollado en el caso del músculo liso. Existe también un plexo nervioso submucoso (Meissner), que constituye el origen de los impulsos aferentes de la pared esofágica <sup>(51)</sup>.

En el músculo estriado se cree que los plexos nerviosos desempeñan una función predominantemente sensitiva. En el músculo liso existen dos tipos fundamentales de neuronas efectoras que inervan el cuerpo esofágico y el EEI; como se ha mencionado reciben las fibras colinérgicas.

En el plexo mientérico existen también nervios simpáticos que actúan modulando la actividad de otras neuronas y la liberación de sus respectivos neurotransmisores, de forma que modulan la amplitud y velocidad de la contracción y el tono del EEI.

### \*Células intesticiales de Cajal:

Se insertan en los nervios y en las células musculares lisas, y establecen un contacto muy estrecho entre ambos mediante uniones y hendiduras. Además contienen diversos neuropéptidos. Se cree que estas células especiales actúan como transductores o moduladores de la interacción entre el nervio y el músculo liso o entre músculo y músculo, y también como reguladores del comportamiento muscular. Se cree que existen tres redes de células intesticiales de Cajal (CIC). La primera se encuentra localizada entre las dos capas musculares, en el plexo mientérico, la segunda en la propia capa muscular, y la tercera en la submucosa. Las CIC son las responsables del “ritmo eléctrico basal”, denominación para la



actividad motora espontánea del músculo liso del tracto digestivo que se propaga con dirección oral-caudal; por eso son conocidas como “marcapasos”, pero también tienen un papel importante como mediadores de la neurotransmisión del músculo (50).

## 2.4. ACTIVIDAD MOTORA ESOFÁGICA

La compleja inervación esofágica permite la coordinación de la función motora esofágica.

El patrón motor normal del esófago se denomina **peristaltismo primario**; éste se inicia con la deglución que hace pasar el bolo a través del EES hacia el esófago. Cuando se cierra el EES, comienza una contracción circular progresiva en el esófago superior que avanza distalmente a lo largo del cuerpo e impulsa el bolo a través del EEI que se encuentra relajado. Tras el paso del bolo, el EEI se cierra con una contracción prolongada.

El **peristaltismo secundario** es la contracción no producida por la deglución y que afecta de forma progresiva al cuerpo esofágico. Se inicia por la estimulación de los receptores sensitivos situados en el cuerpo esofágico. Se atribuye a la distensión, causada por un bolo que no ha sido impulsado completamente en una deglución primaria o por contenido gástrico refluido.

Existe un mecanismo intramural local que, en ausencia de conexión con el centro de la deglución, actúa como un mecanismo de reserva para producir peristalsis en un segmento esofágico concreto de músculo liso; se conoce como **peristaltismo terciario**.

Entre las degluciones, el cuerpo esofágico y los esfínteres no son elementos pasivos, sino que sirven para otras funciones; así, el tono del EES y del EEI sirve como una barrera del reflujo esofagofaríngeo y gastroesofágico respectivamente, y en el cuerpo esofágico pueden aparecer contracciones peristálticas y no peristálticas independientes de la deglución.

#### Esfínter esofágico superior:

En reposo, el EES está cerrado con un tono continuo debido a la excitación neuronal. La presión del EES es asimétrica, y con mayor magnitud a nivel anterior y posterior.

La presión del EES aumenta con la inspiración, la distensión lenta y el ácido, así como la maniobra de Valsalva, las náuseas y la peristalsis secundaria. Por el contrario el eructo, el vómito y la distensión esofágica brusca, se asocian con una disminución de la presión del EES para permitir la salida del contenido.

#### Cuerpo esofágico:

La amplitud de la contracción está fundamentalmente producida por la capa circular del músculo liso; no obstante, la peristalsis también implica a la capa longitudinal, cuya contracción produce un acortamiento esofágico <sup>(50)</sup>. La contracción dura menos de seis segundos, a velocidad media inferior a 8 cm/s, y su amplitud oscila entre 30 y 180 mmHg <sup>(53)</sup>. La velocidad de propagación varía de forma bimodal entre las regiones musculares estriada y lisa.

A medida que la contracción peristáltica recorre el esófago, la amplitud de las ondas varía. Las contracciones de baja presión pueden observarse en segmentos cortos, a 4-6 cm por debajo del EES y cuando la peristalsis alcanza el EEI.

Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, la contracción del músculo estriado está dirigida por el vago, que obedece a un mecanismo de control central. La información aferente que procede del esófago ejerce una influencia importante a nivel central para alterar la amplitud y la velocidad de la contracción, tanto en el esófago estriado como en el liso.

Para el control de la peristalsis en el músculo liso existen tres mecanismos de control: uno a nivel central que origina las fibras motoras eferentes que se activan de forma secuencial durante la peristalsis primaria y secundaria, el segundo es un mecanismo neural intramural, y el tercero corresponde a mecanismos de control muscular para la propagación biogénica de la contracción.

La estimulación aferente que llega al SNC tiene un efecto primordial en la peristalsis; así, un bolo esofágico incrementa la duración y la frecuencia de las descargas eferentes vagales al esófago, de forma que aumenta la amplitud y la duración de la contracción y disminuye la velocidad de la peristalsis. Existe también un efecto de “*feedback*” o retroalimentación sensorial con estímulos no originados en el esófago, como el aumento de la presión intraabdominal.

### **3. EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La primera serie de pacientes adultos con EE fue descrita en 1993 por Smyrk y Atwood en Estados Unidos. En el estudio se describen 12 pacientes con disfagia intermitente, antecedentes de atopia e impactaciones alimentarias frecuentes. Al mismo tiempo Strauman <sup>(54)</sup> en Suiza, describió otra serie de 10 pacientes adultos con síntomas similares. Durante los 10 años posteriores únicamente se notificaron casos aislados y en 2003 Atwood <sup>(55)</sup> publicó un nuevo estudio con 12 pacientes.

Considerada una entidad rara hasta hace una década, en los últimos años es llamativo el interés que ha despertado la EE y que se refleja en el incremento de publicaciones en la bibliografía médica.

#### **3.1. PREVALENCIA**

En los últimos años se ha incrementado de forma importante el número de pacientes con EE en América, Europa, Asia, Australia y Oriente Medio <sup>(56)</sup>. Es probable que sea debido tanto a un aumento real de su incidencia, como a un mayor número de diagnósticos por parte de gastroenterólogos, alergólogos y patólogos. Este fenómeno se refleja en un estudio realizado en Minnesota durante 30 años, en el que los autores encuentran un incremento es progresivo en la incidencia de EE: desde 1/100.000 habitantes en la década de 1976-1985 y 4/100.000 en el período entre 1986-1995, hasta 9/100.000 en los años 1996-2005. La prevalencia en el año 2006 fue de 55/100.00 habitantes <sup>(57)</sup>.

En el 2007 Portamnn y cols.<sup>(58)</sup> estimaron una incidencia de 1,7 casos/100.000 habitantes y una prevalencia del 33/100.000 habitantes en una población sueca<sup>(58)</sup>.

Ronkainen y cols<sup>(59)</sup>. encontraron una elevada prevalencia en la Kalixanda (Suecia): 400/100.000 habitantes en un estudio realizado con más de 1000 adultos<sup>(59)</sup>. Aunque los datos son escasos, sugieren que la prevalencia de la EE es similar al menos al de otras entidades de naturaleza autoinmune, como la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(60)</sup>.

En España, en el año 2005 la prevalencia de EE en el área del Hospital La Paz se estimó en 7,2/100.00 habitantes<sup>(61)</sup>.

Los estudios realizados se limitan a poblaciones concretas y se desconoce si existe variabilidad en la distribución geográfica de la EE, por lo tanto, son necesarios estudios epidemiológicos que validen los resultados anteriores.

### **3.2. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS**

Tanto en niños como en adultos, la enfermedad es mucho más frecuente en varones que en mujeres. De los 323 adultos diagnosticados de EE hasta el año 2007 en diferentes publicaciones y recogidas por el documento de consenso de la AGA, el 76% fueron varones<sup>(2)</sup>. Posteriormente, Kapel y cols.<sup>(56)</sup> en un estudio multicéntrico realizado en diferentes hospitales de Estados Unidos incluyendo 270 adultos, encontraron que el 74% fueron varones y el 26% mujeres<sup>(56)</sup>. En España, las dos series con mayor número de pacientes adultos con EE, estiman una proporción de varones del 90%<sup>(62, 63)</sup>.

### 3.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

#### 3.3.1. Síntomas en el adulto

En la edad adulta la disfagia para sólidos y la impactación alimentaria esofágica son los síntomas más comunes <sup>(2, 22, 64-68)</sup>. La disfagia es casi siempre intermitente y son raros los casos de disfagia constante <sup>(22)</sup>. Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con EE presentan más de un episodio semanal de disfagia y que, en el adulto joven, la mitad de las impactaciones alimentarias pueden ser debidas a esta enfermedad <sup>(62, 67)</sup>. El dolor torácico, pirosis y regurgitación (síntomas de ERGE) aparecen con frecuencia y característicamente no responden a la terapia con IBPs <sup>(2)</sup>. Los datos disponibles de frecuencia de aparición se muestran en la Tabla 1.

Síntomas	Rango de frecuencia (%)
Disfagia para sólidos, intermitente	29-100
Impactación alimentaria	25-100
Pirosis y regurgitaciones	28
Dolor torácico	1-58
Dolor abdominal	3-25

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas en adultos: frecuencia de aparición expresadas en porcentajes.** <sup>(2, 67)</sup>.

Se estima que en pacientes adultos existe una demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de aproximadamente cinco años, según los escasos datos de los que se dispone <sup>(63)</sup>.

### **3.3.2. Síntomas en la edad pediátrica**

Los niños con EE muestran gran variedad de síntomas, los más comunes son el rechazo y la intolerancia alimentaria, vómitos y dolor abdominal. Los síntomas de ERGE son más frecuentes que en la presentación adulta, sobre todo el dolor torácico y regurgitación; y también responden mal al tratamiento con IBPs. El rango de frecuencia de aparición de estos síntomas es muy amplio y difiere en las distintas series estudiadas. La disfagia y las impactaciones alimentarias también se describen en la edad pediátrica. Con menos frecuencia aparece retraso en el crecimiento, dolor torácico y diarrea. Los síntomas tienden a intensificarse con los años <sup>(2)</sup>.

## 4. DIAGNÓSTICO DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Desde su primera descripción hace décadas, el interés por la EE ha ido en aumento y son numerosos los datos publicados sobre esta enfermedad. En el 2007 la “*American Gastroenterology Association*” (AGA) editó una guía clínica para consensuar los criterios diagnósticos y aportar recomendaciones para su evaluación y tratamiento <sup>(2)</sup>. En esta se establece que:

- Los síntomas clínicos más característicos son la impactación alimentaria y la disfagia en adultos, e intolerancia y síntomas de ERGE en niños. Aunque no son restrictivos.
- El recuento de eosinófilos ha de ser igual o mayor a 15 por campo de gran aumento.
- Es preciso la exclusión de otras patologías con síntomas, histología o endoscopia similares, fundamentalmente la ERGE, mediante tratamiento con IBPs o mediante pH-metría esofágica que descarte el RGE ácido patológico.

Posteriormente, Gonsalves et al. <sup>(3)</sup>, en el contexto de “*The First Internacional Gastrointestinal Eosinophil Researches*” (FIGERS), insistieron en el concepto de que la EE es una enfermedad clinicopatológica y, por lo tanto, síntomas y hallazgos histológicos han de estar presentes en el diagnóstico, estableciendo los siguientes criterios diagnósticos:



### 1. Histológicos:

- a) Biopsias esofágicas con recuento de eosinófilos mayor ó igual a 15 por campo de gran aumento
- b) Biopsias gástricas y duodenales sin presencia de eosinófilos
- c) Se deben obtener las biopsias esofágicas después de realizar la supresión ácida durante 6-8 semanas con IBPs dos veces al día o documentar un estudio de pH-metría negativo

### 1. Presencia de síntomas en adultos:

- a. Disfagia
- b. Impactaciones alimentarias
- c. Pirosis
- d. Regurgitación
- e. Dolor torácico
- f. Odinofagia

### 2. Presencia de síntomas en niños:

- a. Dolor abdominal
- b. Dolor cardiaco
- c. Regurgitación
- d. Nauseas o vómitos
- e. Disfagia
- f. Retraso en el crecimiento

Los criterios de Gonsalves implican que el diagnóstico de EE sólo se puede establecer en presencia de síntomas e histología compatible; el significado de la infiltración eosinófila esofágica en ausencia de síntomas está todavía por determinar<sup>(3)</sup>.

#### **4.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial de la EE se ha de establecer con todos aquellos desórdenes en los que los leucocitos eosinófilos pueden infiltrar el esófago<sup>(22, 25, 66, 69)</sup>. A saber:

- Gastroenteritis eosinofílica
- Síndrome hipereosinofílico
- Reflujo gastroesofágico
- Leiomatosis esofágica
- Enfermedades mieloproliferativas
- Esclerodermia
- Infecciones parasitarias y fúngicas
- Enfermedad inflamatoria
- Vasculitis
- Carcinomatosis
- Periarteritis
- Fármacos

No solamente el recuento cuantitativo de los eosinófilos en las biopsias esofágicas ayuda al diagnóstico; existen otras características histológicas que sin ser patognomónicas, ayudan al reconocimiento de esta enfermedad <sup>(2)</sup> :

- Disposición de los eosinófilos en la superficie luminal del epitelio.
- Elongación papilar de la lámina propia.
- Microabscesos formados por acúmulo de eosinófilos.
- Hiperplasia de la lámina basal.
- Fibrosis de la lámina propia.
- Degranulación de los eosinófilos.

## **4.2. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES**

### **4.2.1. Enfermedad celíaca**

La posible asociación entre EE y enfermedad celíaca (EC) se documentó por primera vez en el año 2007 por Qualeietta y cols. <sup>(70)</sup>, en una serie de 17 pacientes pediátricos diagnosticados de EE en la que 6 de ellos presentaban diagnóstico concomitante de EC. Los pacientes afectados por ambas entidades fueron sometidos a una dieta libre de gluten exclusivamente, y los pacientes diagnosticados sólo de EE a una dieta restrictiva basada en test de alergia alimentaria <sup>(70)</sup>. A los 6 meses, los pacientes con EC y EE mostraron una completa resolución de los síntomas y la normalización del número de eosinófilos esofágicos en la histología; mientras que en el grupo diagnosticado únicamente de EE se produjo una disminución en el recuento de eosinófilos esofágicos y una mejoría, pero no resolución completa, de

los síntomas. Los autores concluyen que, a pesar de la alta proporción de pacientes afectados por ambas enfermedades, la EC podría causar por si misma la infiltración eosinofílica y los síntomas dispépticos <sup>(70)</sup>.

Posteriormente, Ooi Cy y cols. <sup>(71)</sup> en un estudio retrospectivo, hallaron una prevalencia del 3 % de EE en 221 pacientes pediátricos celíacos <sup>(71)</sup>, cifra muy inferior a la descrita por Qualietta. No se han documentado casos en adultos hasta el momento.

#### **4.2.2. Enfermedad de Crohn**

Existe un solo caso descrito de EE en un paciente adulto con diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocólica <sup>(72)</sup>.

#### **4.2.3. Esófago de Barrett**

Se conocen casos aislados de EE asociada a enfermedad de Barrett en adultos <sup>(73)</sup>. En niños se han descrito dos casos con repuesta al tratamiento combinado de restricción dietética y funduplicatura <sup>(74)</sup>.

#### **4.2.4. Esofagitis eosinofílica y enfermedad alérgica**

La asociación entre enfermedad alérgica y EE es más conocida en niños que en adultos. En niños la frecuencia de asociación entre EE y atopia es del 50-80% e incluye la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y/o el asma, y la presencia de

sensibilización a antígenos basadas en “test” cutáneos ó en la determinación plasmática de IgE específica <sup>(75)</sup>. En adultos la asociación varía entre un 29-60%, y también se encuentra entre los familiares de primer grado <sup>(76)</sup>. La eosinofilia periférica está presente en el 10-50% de los adultos con EE <sup>(66, 77)</sup>, lo cual apoya la asociación entre EE y alergia, pero actualmente no se considera un criterio diagnóstico ni se ha demostrado que esté relacionada con la evolución de la enfermedad <sup>(2)</sup>. El papel de la alergia alimentaria en la EE es difícil de definir debido a su prevalencia en la población, sobre todo en atópicos, y a que sólo se dispone de las IgE específicas para su estudio <sup>(78)</sup>. Cuando están implicados, los más comunes son la soja, cacahuets, huevo, leche de vaca, trigo, centeno y carne ternera <sup>(2)</sup>.

## 5. ESTUDIO ENDOSCÓPICO EN LA EE

Es difícil determinar la frecuencia de las distintas alteraciones endoscópicas que se describen en la EE, se estima que en el 80-90% de los pacientes están presentes, aunque la mayoría de ellas son inespecíficas y más sutiles que en otras patologías; por lo que el estudio endoscópico aislado puede infradiagnosticar la enfermedad <sup>(79)</sup>. Los hallazgos que se asocian a EE se muestran a continuación:

- Surcos lineales, líneas verticales en la mucosa esofágica
- Exudados blanquecinos, nódulos blanquecinos, granularidad
- Anillos circulares, transitorios o fijos, “felinización” ó “traquealización”\*
- Mucosa en “*crepe peper*” \*\*, desgarros lineales al paso del endoscopio
- Estenosis: proximales, medias o distales

\*Felinización y traquealización: ambos términos se utilizan para describir la formación de anillos concéntricos esofágicos en la EE.

\*\*Este término hace referencia a la fragilidad de la mucosa esofágica en la EE.

Ninguno de estos hallazgos es patognomónico de EE, y todos, excepto los desgarros longitudinales asociados a mucosa en “*crepe peper*”, han sido descritos en otras enfermedades esofágicas. No obstante, cuando se observan, deberían alertar al endoscopista para la toma de biopsias <sup>(3, 80)</sup>. La presencia de más de uno

de los hallazgos descritos, en el contexto clínico apropiado, es altamente sugestivo de EE <sup>(2)</sup>.

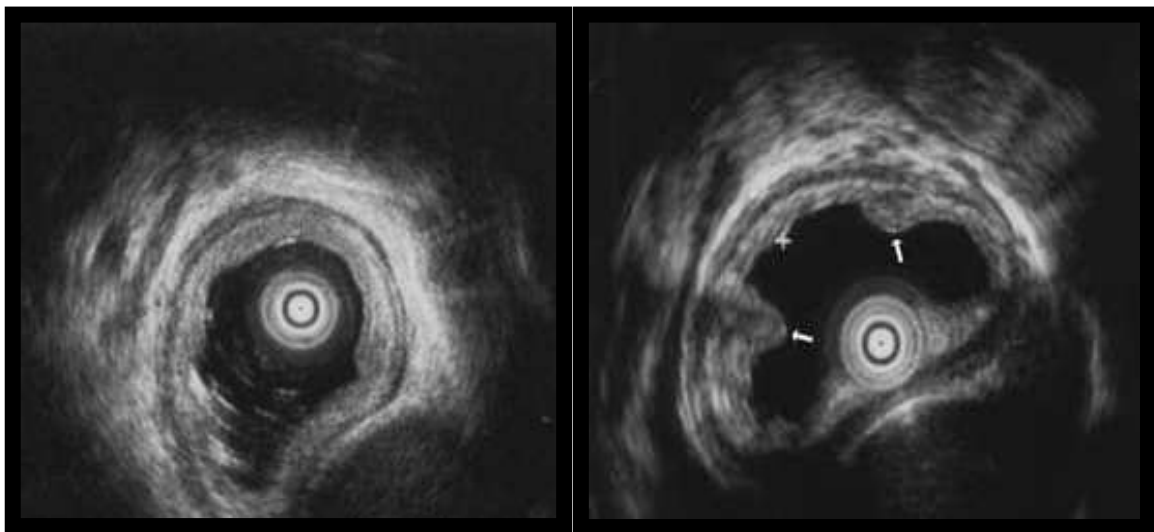
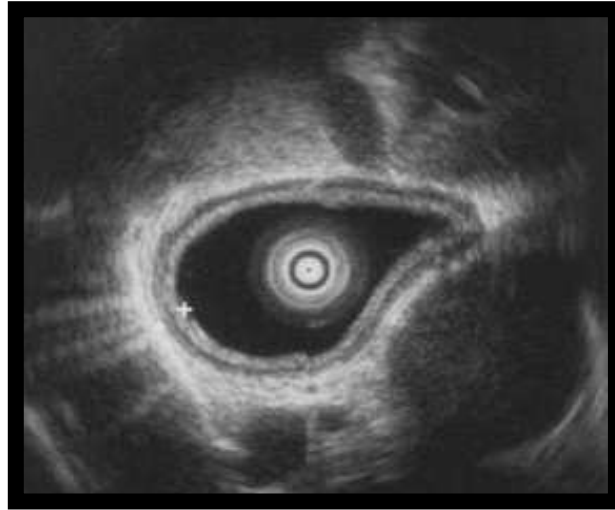
Se estima que aproximadamente en el 10% de los adultos la endoscopia es normal; por este motivo, se recomienda la toma de biopsias para descartar EE, en el estudio de disfagia, pirosis refractaria, odinofagia y dolor torácico aunque la mucosa explorada presente apariencia normal <sup>(79)</sup>. En estos casos las biopsias han de ser tomadas por cuadrantes en el esófago alto, medio y distal, y en un número superior a 5 para obtener una sensibilidad cercana al 100% <sup>(5, 22)</sup>.

Las impactaciones alimentarias recurrentes son una complicación frecuente en la EE. En un estudio retrospectivo realizado por Straumann et al. con 251 pacientes diagnosticados de EE, el 35% de ellos habían requerido al menos una desimpactación alimentaria endoscópica <sup>(64)</sup>.

Debido a la mayor frecuencia de alergias alimentarias en los pacientes con EE, es necesario ser más cuidadoso cuando la sedación endoscópica se realiza con Propofol, por el contenido en soja y huevo de este fármaco, que podría precipitar reacciones alérgicas en estos pacientes.

## **5.1. ECOENDOSCOPIA**

Existe un estudio esofágico con ecoendoscopia llevado a cabo en una serie de 11 niños con EE y 8 niños control. En los niños enfermos, se describió un engrosamiento de toda la pared esofágica, a expensas de mucosa, submucosa y muscular propia <sup>(81)</sup>.



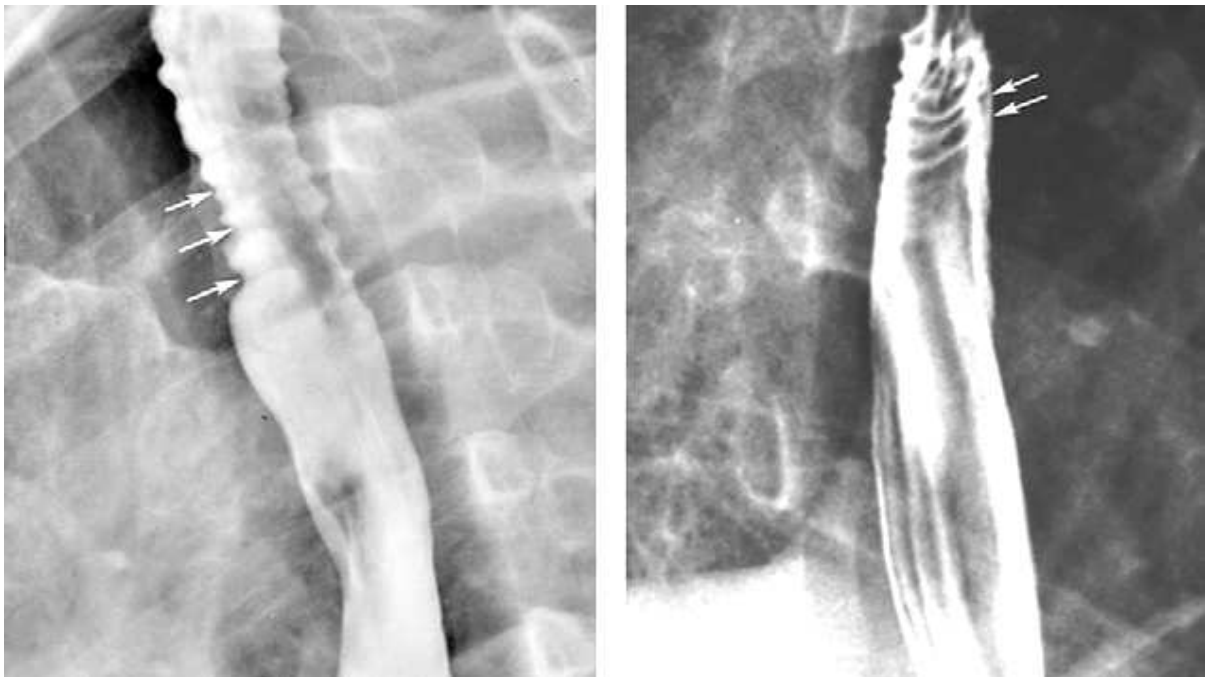
**Figura 7. La figura superior corresponde a una imagen obtenida por ecoendoscopia de un niño sano; la mucosa y submucosa son normales. Las imágenes inferiores corresponden a niños con Esofagitis Eosinofílica; en la izquierda, la mucosa y submucosa aparecen engrosadas, y en la derecha además aparecen pliegues longitudinales prominentes, indicados por flechas blancas. Imágenes tomadas del estudio de Nurko <sup>(81)</sup>.**

En adultos existe una sola serie de 10 pacientes con EE estudiados con ecoendoscopia, en los que se describe un adelgazamiento de la musculatura longitudinal esofágica, pero sin hallarse alteraciones en mucosa y submucosa <sup>(82)</sup>.



## 6. ESTUDIO RADIOLÓGICO

En los estudios radiológicos esofágicos con contraste realizados en pacientes con EE se han descrito varias alteraciones como la disminución del calibre esofágico, estenosis y anillos esofágicos. No obstante, no parece existir una buena correlación entre los hallazgos radiológicos y los endoscópicos en la EE. En series realizadas en niños y adultos con EE, las estenosis y los anillos distales descritos en el estudio radiológico con contraste no fueron objetivados a posteriori en la endoscopia <sup>(66, 83)</sup>. El estudio radiológico con contraste en la EE es útil en niños con vómitos, para descartar posibles alteraciones anatómicas como malrotaciones o hernia hiatal <sup>(2)</sup>.



**Figura 8. Esófagograma donde se observa la traquealización esofágica indicada mediante flechas.**

## **7. TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

El tratamiento óptimo y el objetivo del mismo en la EE no han sido bien establecidos. La mayoría de las recomendaciones se basan en casos clínicos aislados o series cortas y son escasos los ensayos clínicos realizados.

### **7.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

#### **-Supresión ácida**

El tratamiento con IBPs es necesario para el diagnóstico de EE tal y como se ha referenciado previamente en este trabajo. Algunos pacientes presentan una respuesta clínica parcial a los IPBs, pero no se considera el tratamiento de elección<sup>(2)</sup>.

#### **- Corticoides**

Algunos ensayos clínicos con escaso número de pacientes y series de casos han demostrado la respuesta al tratamiento con corticoides. Aunque los corticoides sistémicos son eficaces se asocian con efectos adversos significativos; por el contrario, los corticoides tópicos permiten administrar una dosis menor, se metabolizan rápidamente en el hígado y el principio activo entra en contacto directo con la mucosa esofágica<sup>(29, 32, 84-86)</sup>. La recomendación actual es que tanto los corticoides tópicos como los sistémicos son eficaces en la resolución clínicopatológica de la EE. Los corticoides sistémicos pueden ser utilizados en casos graves con deshidratación o desnutrición causada por la disfagia, pero

debido a su toxicidad no deben utilizarse durante largos periodos de tiempo. En el resto de los casos se recomienda el uso de fluticasona o budesonida en dosis de 880-1760 µgr/día para adultos. El fármaco debe ser administrado vía oral y hay que instruir al paciente para que tras la administración debe hacer una deglución y abstenerse de beber o comer durante la siguiente media hora. Los efectos adversos más frecuentemente descritos son la candidiasis oral y la sequedad bucal <sup>(2)</sup>.

#### -Otros

-Antihistamínicos y cromolin sódico: se han utilizado en escasas ocasiones y han mostrado sólo una leve mejoría de los síntomas <sup>(87, 88)</sup>.

#### -Montelukast

Inhibidor de los leucotrienos que ha sido utilizado en una serie corta de 8 pacientes con EE; en 7 de ellos se produjo una mejoría de los síntomas. Se utilizaron dosis de entre 10 y 100 mg, que son más elevadas que las estándar, y se observaron efectos adversos como náuseas y mialgias <sup>(89)</sup>.

#### -Mepolizumab

Anticuerpo monoclonal de la IL-5 con un papel destacado en el reclutamiento de los leucocitos eosinófilos. Se ha utilizado con 11 pacientes adultos con EE y ha mostrado una reducción significativa de los eosinófilos en sangre y en tejidos periféricos <sup>(90)</sup>. Se necesitan ensayos clínicos frente a placebo para definir el papel de este fármaco en la EE.

-Análogos purínicos

Existen tres casos de pacientes con EE cortico-dependientes que tuvieron respuesta clínica e histológica a azatioprina y 6-mercaptopurina <sup>(91)</sup>.

-Terapia con anti-TNF

El tratamiento con Infliximab no produjo resolución de los síntomas en tres pacientes adultos cortico-dependientes <sup>(92)</sup>.

## **7.2. DIETAS DE RESTRICCIÓN ALIMENTARIA**

La respuesta a la eliminación de determinados alimentos de la dieta no ha sido bien estudiada en adultos. En un estudio preliminar con 23 casos se mostró que el 94% de los pacientes referían una mejoría clínica y el 78% histológica. Sólo en el 22% de los casos se identificaron mediante “test” cutáneos los alimentos causantes <sup>(93)</sup>. En niños hay más experiencia con las dietas de restricción alimentaria; así en la serie más larga realizada con 146 niños se observa la resolución de la eosinofilia esofágica en el 77% de los casos <sup>(40)</sup>.

## **7.3. TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO**

La dilatación esofágica se reserva para aquellas estenosis que no responden al tratamiento médico, debido a que en la EE existe un mayor riesgo de desgarros mucosos y perforaciones; si es precisa su realización, ha de hacerse con un

endoscopio flexible puesto que el rígido se asocia a mayor número de complicaciones <sup>(2, 64, 94)</sup>. Se ha documentado la recurrencia de las estenosis en el 7-50% de los casos, en un período de tiempo comprendido entre 2 meses y dos años <sup>(45, 95)</sup>; y es debido a que la dilatación esofágica no actúa sobre el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad.

#### 7.4. ALGORITMO TERAPEÚTICO

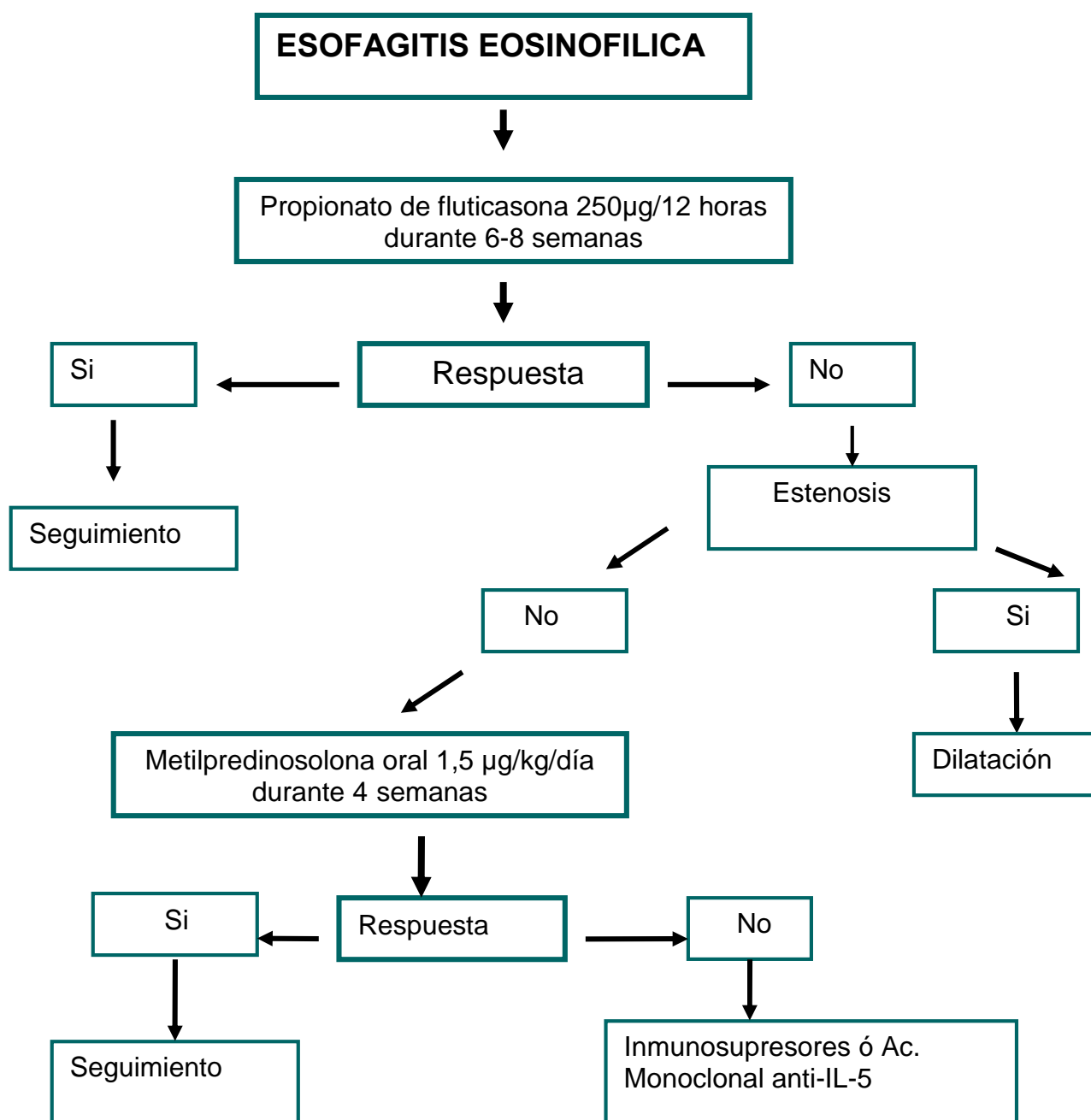


Figura 9. Algoritmo terapéutico propuesto para el tratamiento de la EE.

## **8. MANOMETRÍA ESOFÁGICA**

La manometría esofágica es una técnica que permite el estudio cuantitativo y cualitativo de la función motora mediante el registro de las presiones intraluminales. La determinación simultánea y en distintos niveles de las variaciones de presión que se producen en la luz esofágica, permite hacer un análisis secuencial del movimiento y coordinación esofágico. Por naturaleza, la manometría es una evaluación sumamente técnica, más afín a los estudios fisiológicos que a los endoscópicos o radiológicos.

El estudio manométrico proporciona una descripción precisa de la función contráctil del esófago, los datos obtenidos son válidos en la medida que lo es la metodología empleada.

### **8.1. UTILIDAD E INDICACIONES DE LA MANOMETRÍA ESOFÁGICA**

La utilidad de la manometría esofágica en la práctica clínica se basa en tres aspectos importantes<sup>(96)</sup>:

- Definir con precisión la función motora esofágica
- Identificar la función motora patológica
- Planificar el tratamiento basado en las alteraciones motoras

Los avances logrados recientemente dentro de cada uno de los puntos mencionados previamente son el resultado de cambios tecnológicos y,

fundamentalmente, consecuencia del refinamiento en la técnica y mayor investigación manométrica.

La manometría es la técnica de elección para la valoración de los trastornos motores esofágicos, y ha evolucionado de ser una herramienta de investigación a ser una exploración diagnóstica ampliamente utilizada. Antes de su realización, es preciso descartar razonablemente la existencia de patología orgánica, generalmente mediante esófago-gastroscopia.

Es un medio ideal para definir la integridad de la peristalsis y función de la UEG. Generalmente se utiliza para la valoración de la peristalsis ausente o débil, trastornos de peristalsis, anormalidades en la presión de la UEG y alteración en la relajación de la UEG. Los estudios manométricos son utilizados en la evaluación de aquellos pacientes con síntomas sugerentes de origen esofágico como disfagia, odinofagia, pirosis y dolor torácico de origen no cardiológico.

Las recomendaciones de uso clínico de la manometría esofágica establecidas por la AGA <sup>(97)</sup> incluyen:

#### Indicaciones de manometría esofágica:

1.- Establecer el diagnóstico en casos de disfagia en aquellos pacientes en los que se ha descartado causa obstructiva (estenosis) mediante estudios baritados, endoscópicos, o ambos.

2.- Asistencia en la localización exacta del borde superior del EEI previo a la realización de la pH-metría esofágica, cuyo sensor distal debe localizarse 5 cm proximal al borde superior del esfínter esofágico inferior.



3.- Estudio preoperatorio en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía antirreflujo, para descartar otros posibles diagnósticos, especialmente acalasia, espasmo esofágico difuso y esclerodermia.

Posibles indicaciones de manometría esofágica:

1.- Estudio de la función peristáltica del esófago en el preoperatorio de la cirugía antirreflujo.

2.- Estudio de la disfagia en pacientes en los que previamente se ha realizado una cirugía antirreflujo y tras tratamiento de la acalasia.

Contraindicaciones relativas de la manometría esofágica:

1.- Falta de colaboración del paciente.

2.- Alteraciones cardiológicas o respiratorias graves.

La manometría esofágica no está indicada:

1.- Para confirmar la sospecha de esofagitis

2.-No debe ser utilizada rutinariamente como técnica inicial en aquellos pacientes con dolor torácico u otros síntomas esofágicos, debido a la baja especificidad de los resultados y la escasa probabilidad de detectar alteraciones motoras esofágicas clínicamente significativas.

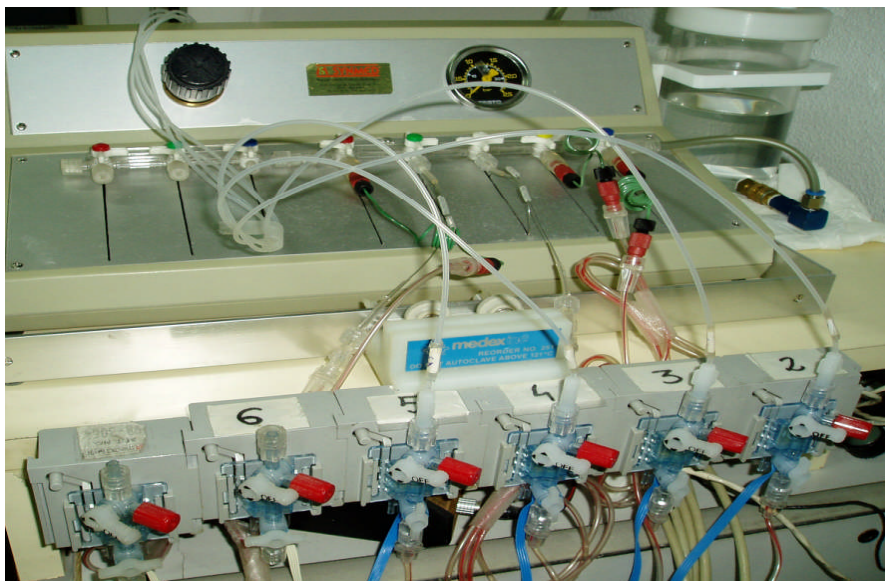
## 8.2. EQUIPOS DE REGISTRO DE MANOMETRÍA ESOFÁGICA

Existen varios diseños de sistemas de registro para la realización de la manometría esofágica.

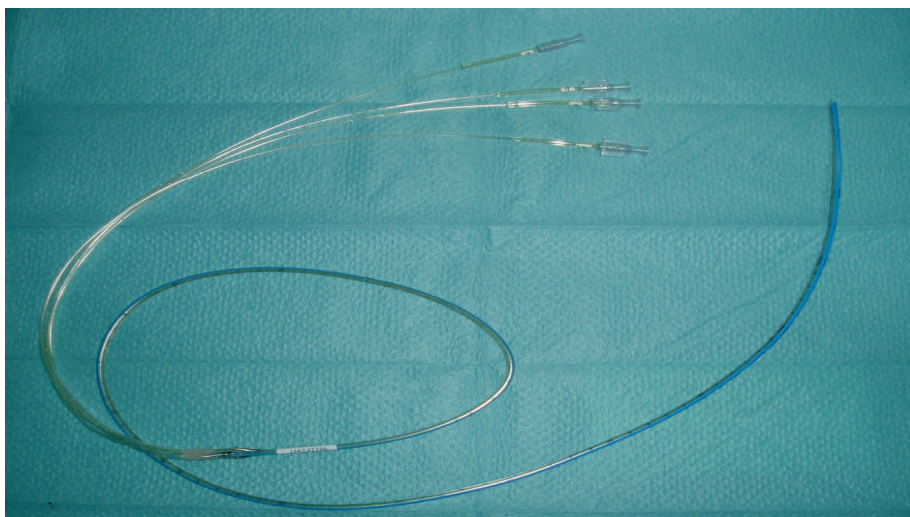
1). El más utilizado es el sistema de perfusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad (Figura 9). Se basa en la transmisión de las variaciones de presión que se producen en la luz del esófago mediante el uso de un catéter con orificios laterales abiertos, que se mantienen con perfusión continua de agua bidestilada a bajo flujo hasta un transductor localizado en el extremo proximal del catéter. Este equipo consta de un catéter o sonda de exploración formada por varios tubos capilares, de 0,8 mm de diámetro interno (Figura 10). Los orificios de dichos capilares deben estar orientados radialmente, abiertos, y están unidos a la bomba hidroneumocapilar, de flujo constante a 0,5 ml/min de agua bidestilada; además, se conectan a los transductores externos que transforman el registro de presión en señal eléctrica. Finalmente es necesario el polígrafo que transforma la señal eléctrica en registro gráfico, el sensor de deglución, sensor de respiración y el ordenador personal con el software específico.

Las principales ventajas de los sistemas perfundidos son: su precio, pues las sondas de perfusión son más baratas que las de microtransductores; su versatilidad, ya que en un mismo equipo se pueden utilizar sondas con diferentes diseños para estudios específicos; y la estabilidad a los cambios de temperatura. Entre sus inconvenientes destacan que existe una relación lineal entre el diámetro exterior del catéter y la medida de la presión intraesofágica, que la fidelidad del registro está determinada por la distensibilidad del sistema, y que el flujo de

perfusión determina el rango de medida de la frecuencia de respuesta del sistema. Esta inconstancia del equipo requiere de personal cualificado para el manejo y de un buen mantenimiento del equipo, y es imprescindible que cada laboratorio disponga de sus valores control. Otro inconveniente es su utilidad limitada para el estudio del esfínter esofágico superior y la faringe.



**Figura 10. Sistema de perfusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad, transductores externos y polígrafo.**



**Figura 11. Sonda nasogástrica con 4 tubos capilares utilizada en la realización de manometría esofágica de perfusión.**

2) Sistema de microtransductores internos o de estado sólido que registran directamente la presión desde la sonda de exploración en la luz esofágica. La señal eléctrica se transmite al amplificador del polígrafo a través de un cable, donde la señal analógica es transformada en digital y se almacena en el equipo estacionario o en un Holter.

Las sondas de exploración más utilizadas están constituidas por treinta o más microtransductores, separados menos de 1cm, que están incluidos en la propia sonda siliconada. Este tipo de sonda sustituye la sonda de exploración, bomba de infusión y transductores externos del sistema de perfusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad.

Las principales ventajas de este equipo son: menos fuentes de errores, medidas más fiables y su particular indicación para el registro de la actividad motora de la faringe y del EES. Los microtransductores permiten la realización de estudios

en condiciones más fisiológicas, pueden realizar registros con el paciente en bipedestación, y se utiliza en manometría ambulatoria para completar estudio de pacientes con trastornos intermitentes (dolor torácico atípico de probable origen esofágico). El número de anomalías motoras detectadas con estos estudios es superior al observado mediante manometría estacionaria.

Los inconvenientes de este equipo son su elevado coste, la sensibilidad de los microtransductores a los cambios de temperatura, la distancia fija entre los transductores, su fragilidad, dificultades para la reparación y la necesidad de una cuidadosa limpieza (material no desechable).

3). Sistemas de exploración mediante sondas con microbalones de aire. Estos sistemas se consideran intermedios entre los equipos de perfusión y microtransductores. Su uso simplifica considerablemente el equipo, no precisan de bomba de infusión ni de capilares, los catéteres que utilizan son desechables, los microbalones actúan como sensores de presión circunferenciales, su tolerancia es buena, no contienen látex y la precisión de los datos obtenidos es similar a la de los microtransductores. Su coste es relativamente alto.

### **8.3. MANOMETRÍA CONVENCIONAL EN ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA: ESTUDIOS PRELIMINARES**

El papel de la manometría esofágica en la EE no es diagnóstico pero, a menudo, los hallazgos en la endoscopia no justifican los episodios de disfagia recurrente e impactaciones alimentarias que presentan los pacientes. Es frecuente que los pacientes con EE precisen desimpactaciones endoscópicas, sin que se

encuentren en la endoscopia estenosis o anillos. Por este motivo, el estudio de la motilidad esofágica en la EE parece razonablemente indicado <sup>(63)</sup>.

Las alteraciones motoras descritas en la EE incluyen achalasia <sup>(1)</sup>, espasmo esofágico difuso (EED) <sup>(63)</sup>, ondas terciarias <sup>(98, 99)</sup>, alteraciones no específicas (caracterizadas sobre todo por ondas de baja amplitud, no transmisoras y simultáneas) <sup>(100)</sup>, ondas de gran amplitud <sup>(62)</sup> y alteraciones del EEI de tipo hipomotilidad e incompatibilidad del mismo <sup>(100, 101)</sup>.

Los estudios realizados con manometría esofágica estacionaria hasta el año 2007 en pacientes adultos con EE, se recogen en la revisión de la AGA <sup>(2)</sup>. Así se describen los resultados de 77 pacientes, encontrándose alteraciones en 30 de ellos. Posteriormente a esta fecha, Lucendo y cols. <sup>(62)</sup> encontraron alteraciones manométricas en el 87% de una serie de pacientes con EE, la mayoría de tipo hipomotilidad del cuerpo esofágico <sup>(62)</sup>. Un año más tarde, se describieron alteraciones de la motilidad en el 55% otra serie de pacientes con EE, donde la mayoría de ellos cumplían criterios de peristalsis esofágica ineficaz (PEI) <sup>(63)</sup>. En ambos estudios el EES fue normal en todos los registros y el EEI presentó también presiones normales en la mayoría de los casos.

#### **8.4. MANOMETRÍA ESOFÁGICA DE ALTA RESOLUCIÓN**

La manometría convencional ha sido usada durante más de 50 años en el estudio del tracto gastrointestinal. El sistema se basa en el uso de un mecanismo en el que las variaciones de presión producidas en la luz del esófago se transmiten, mediante una serie de sensores de presión (entre 3 y 8), hasta un transductor externo, de forma que la señal de presión es convertida en eléctrica y

registrada mediante un software específico <sup>(102)</sup>. Los sensores de presión se pueden localizar en el propio catéter (técnica estática), o bien en canales de perfusión constante (sistema hidroneumocapilar). La manometría convencional sólo aporta información sobre la actividad contráctil del esófago y, por tanto, tiene dos limitaciones fundamentales: por un lado, no aporta información sobre el desplazamiento del contenido en la luz esofágica, y por otro su uso en las regiones valvulares o esfinterianas es controvertido <sup>(103)</sup>. Además, se ha demostrado la escasa correlación inter-observador, incluso por personal experimentado, en la interpretación de la manometría convencional <sup>(104)</sup>.

#### **8.4.1. Concepto de Manometría de Alta Resolución**

Recientemente se ha producido la incorporación de un sistema con múltiples sensores de presión próximos entre sí (habitualmente situados a 1 cm de distancia), que aporta información en tiempo real de la presión esofágica. Este sistema es conocido como manometría de alta resolución (MAR) <sup>(53, 103, 105, 106)</sup>. En realidad la MAR no es una nueva técnica, sino que hace referencia a la aplicación de tecnologías novedosas que permiten superar las limitaciones de la manometría convencional <sup>(102, 105, 107)</sup>.

#### **8.4.2. Representación mediante zonas topográficas de presión**

La localización de sensores de presión adyacentes entre sí, y su interacción, permiten que la presión intraluminal se convierta en un espacio continuo a lo largo de toda la longitud esofágica; además, elimina el problema de los artefactos debidos

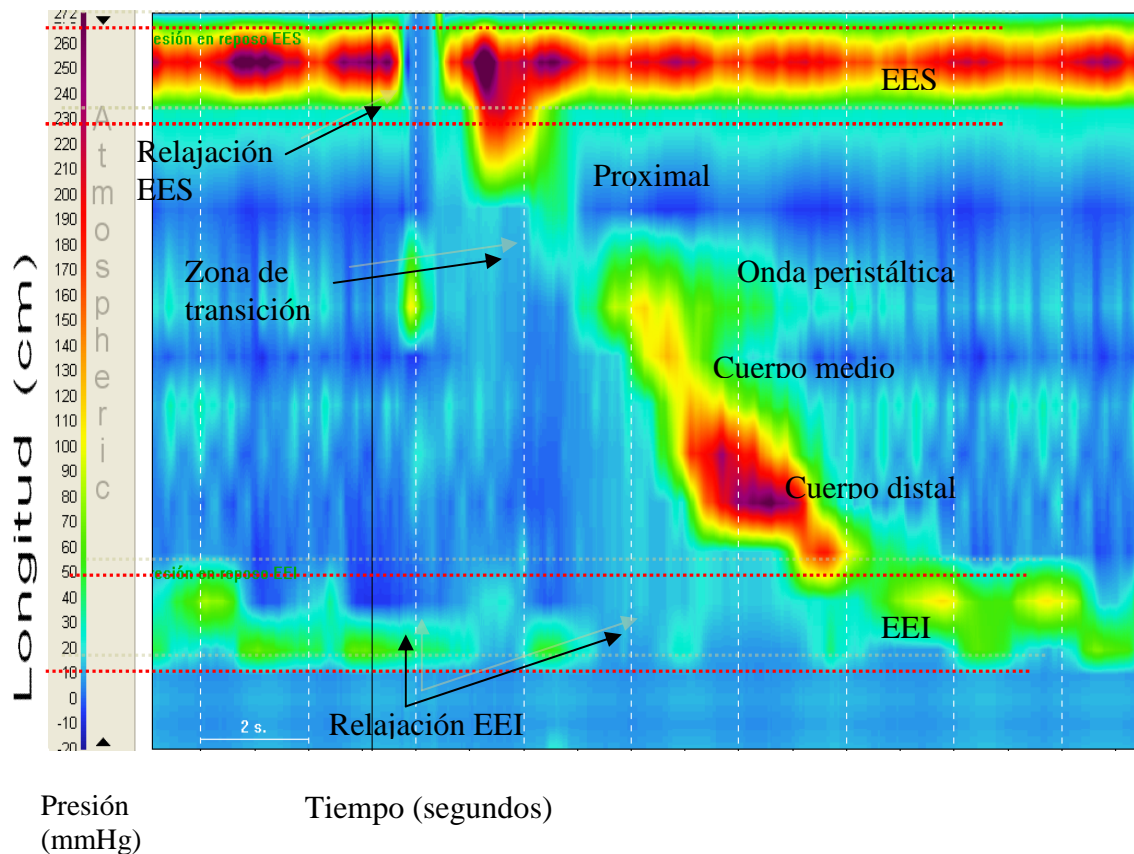
al movimiento, que ha sido siempre un factor limitante en la manometría convencional <sup>(53, 103)</sup>. Pero el avance que ha permitido su aplicación clínica ha sido el desarrollo de softwares, que permiten el desarrollo de algoritmos capaces de convertir los datos manométricos en zonas topográficas de presión identificadas mediante colores (ver Figura 12). La MAR aporta una imagen precisa, continua y dinámica de las presiones a lo largo de todo el esófago; representadas mediante escala de colores <sup>(102, 106)</sup>.

El estudio topográfico ha mostrado que la peristalsis esofágica es debida a una serie de fenómenos contráctiles que suceden en cuatro segmentos de presión <sup>(103)</sup>:

- El primer segmento representa la musculatura estriada del esófago proximal y, abarca desde el EES hasta la primera zona de presión a la altura de la impronta de la aorta, que corresponde a la zona de transición, fácilmente identificable.
- La porción distal esofágica compuesta por musculatura lisa se divide a su vez en dos subsegmentos que se solapan.
- El cuarto segmento corresponde al EEI <sup>(103)</sup>.

\*La contracción del segmento proximal, se debe a la activación de motoneuronas a nivel medular, mientras que la contracción del músculo liso (segmento distal), es la consecuencia del balance entre excitación e inhibición de las neuronas del plexo mientérico <sup>(103)</sup>.





**Figura 12. Imagen de MAR correspondiente a una deglución que recorre todo el esófago, desde la faringe (localizada a 0-2 cm) al estómago (localizado a 30-35 cm), en un paciente con peristalsis y relajación del EEI normal. La zona de transición, que indica el final del esófago proximal (músculo estriado) y el inicio del segmento esofágico distal (músculo liso), se identifica claramente por una zona de mínima presión. MAR: manometría de alta resolución; EEI: esfínter esofágico inferior.**

### **8.4.3. Implicación de la MAR en la práctica clínica: modificación de los diagnósticos clásicos**

La MAR ha confirmado que el aclaramiento del bolo es funcionalmente diferente en los distintos segmentos esofágicos, y que las alteraciones de la motilidad pueden estar limitadas a segmentos específicos <sup>(106)</sup>.

La capacidad de la MAR para establecer una relación objetiva entre las medidas de presión y el movimiento del bolo (o episodios de reflujo), es un punto clave en la interpretación de los datos manométricos. El fallo en el transporte del bolo y la falta de aclaramiento del reflujo están mucho más relacionados con síntomas esofágicos y con el daño de la mucosa, que con las alteraciones motoras esofágicas propiamente dichas <sup>(106)</sup>.

La incorporación de la MAR al estudio de la motilidad esofágica, ha precisado redefinir los diagnósticos utilizados hasta ahora para la manometría convencional. Pandolfino y cols. <sup>(108)</sup>, analizaron los patrones manométricos de 400 pacientes y 75 controles, cuyo fruto fue la “Clasificación de Chicago” (Anexo 2); para ello se basaron en la interacción de tres factores:

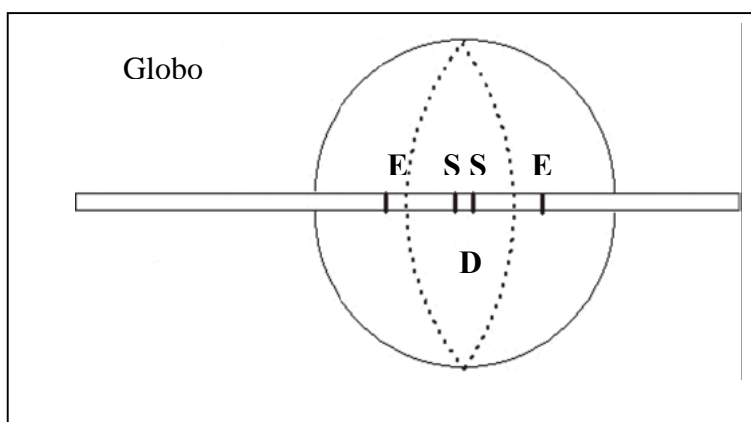
1. Resistencia a través de la unión esofagogástrica (UEG).
2. Presión intrabolo.
3. Presión de cierre esofágica que sigue al paso del bolo.

En el presente año, se adaptó dicha clasificación al uso de la práctica clínica diaria (Anexo 1) <sup>(105)</sup>.

## 9. IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL ESOFÁGICA: ESTUDIO DEL REFLUJO

### 9.1. PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA IMPEDANCIOMETRÍA PLANIMÉTRICA

Técnica establecida por Gregersen y cols. <sup>(109, 110)</sup>, la impedanciometría ha sido usada para dar una medida única del área de sección transversal de un cilindro, con la presión producida al paso del bolo, mediante el uso de medidores eléctricos. Si un globo de poliuretano se llena de líquido salino y pasa una corriente constante a su través, el área de sección transversal es inversamente proporcional al voltaje entre dos sensores eléctricos. Si todos los otros parámetros se mantienen constantes, la impedancia se relaciona con el área de sección transversal de dicho globo entre dos electrodos.



**Figura 13. Esquema de una sonda convencional de impedanciometría planimétrica de una unidad de excitación (EE) para la medida del área de sección transversal en la mitad del globo. S son los electrodos sensores y D la distancia entre ambos.**

Basándose en este principio y en que el área de sección transversal en el esófago muestra una mejor relación con los cambios en el diámetro en la luz esofágica que el volumen, en el año 1991 Silny y cols. aplicaron esta técnica al estudio de la función esofágica <sup>(109, 111, 112)</sup>. En un principio, la impedanciometría se diseñó para el estudio del tránsito del bolo en el esófago, como alternativa a la videofluoroscopia con contraste, técnica “gold standar” hasta hace unos años pero limitada por la radiación utilizada en el procedimiento.

La impedanciometría intraluminal multicanal (IIM) esofágica se basa en la resistencia al paso de una corriente alternante que se produce entre dos electrodos metálicos situados en la luz esofágica <sup>(113)</sup>. Está inversamente relacionada con la conductibilidad eléctrica que, a su vez, se relaciona directamente con la concentración iónica intraluminal <sup>(102)</sup>. Así, cuando el contenido del esófago contiene sustancias con una alta concentración iónica, como en el caso de la comida o el reflujo, hay una alta conductividad (y por tanto baja resistencia y baja impedanciometría) si se compara con la que presenta la mucosa esofágica (es decir, cuando el esófago está vacío y, por tanto, es una cavidad virtual) o el aire <sup>(114)</sup>.

La IIM puede combinarse con la manometría, la pH-metría, o con ambas en estudios estacionarios o ambulatorios.

Cuando se utiliza con la manometría aporta información simultánea sobre los cambios en la presión intraluminal esofágica y el movimiento del bolo alimentario. Combinada con la pH-metría permite la detección de los episodios de reflujo gastroesofágico con independencia del pH del mismo. Actualmente se considera una nueva técnica para la evaluación del tránsito esofágico y del reflujo gastroesofágico <sup>(115)</sup>.

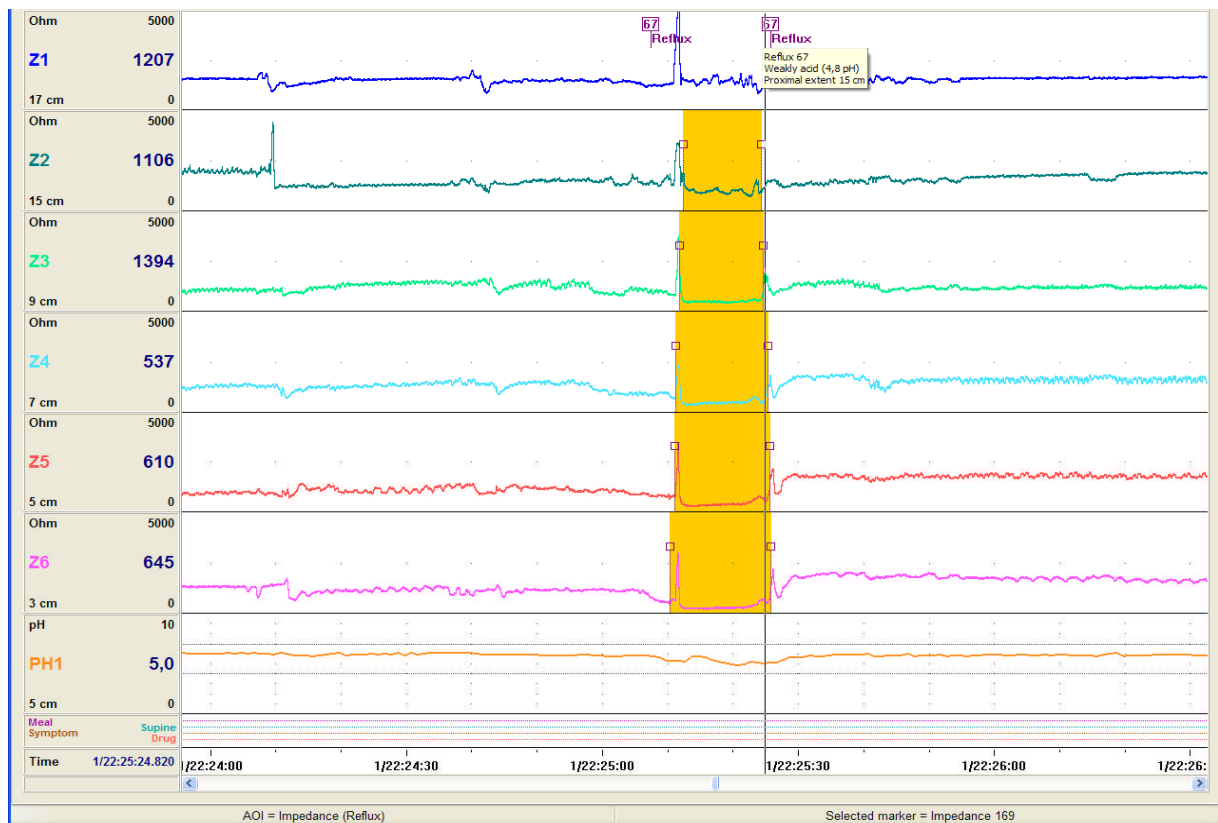
## **9.2. IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL ESOFÁGICA ACOPLADA A pH-METRÍA EN EL ESTUDIO DEL REFLUJO**

La pH-metría ambulatoria ha sido el método más utilizado en el estudio de la ERGE desde su introducción hace aproximadamente 30 años <sup>(116)</sup>. No obstante, y a pesar de las nuevas incorporaciones en la técnica, como el electrodo de antimonio dentro de una cápsula (pH cápsula), la pH-metría convencional presenta una serie de limitaciones. La principal es que aporta una pobre asociación entre los episodios de reflujo y los síntomas, tanto esofágicos como extraesofágicos, particularmente en los pacientes en tratamiento con IBPs. Además, puesto que la pH-metría detecta únicamente la concentración de hidrogeniones en el contenido refluído, es útil sólo para el estudio del reflujo ácido. Por lo tanto, no detecta todos aquellos episodios de reflujo en los que el contenido no es ácido <sup>(117)</sup>.

En los últimos años en varios estudios se han combinado pH-metría e IIM, obteniendo conclusiones realmente interesantes. Vela y cols. <sup>(118)</sup> en un estudio con 12 pacientes, con y sin tratamiento con IBPs, concluyeron que la IIM-pH puede ser útil en el estudio de pacientes con persistencia de síntomas, a pesar de haber recibido una adecuada supresión ácida. Posteriormente, Mainie y cols. <sup>(119)</sup> en un estudio multicéntrico en pacientes con ERGE sin respuesta al tratamiento con IBPs, observaron que la IIM-pH permite identificar el reflujo como causa de los síntomas en el 48% de los casos, frente al 16% con la pH –metría convencional.

La información a nivel cualitativo y cuantitativo del reflujo que aporta la IIM, ha revolucionado nuestro conocimiento sobre la enfermedad por reflujo

gastroesofágico (ERGE). Actualmente podemos considerar a la IIM-pH el auténtico patrón oro en el estudio de la ERGE, relegando a la pH-metría a un papel complementario en el estudio de las características ácidas del material refluido <sup>(116)</sup>. En adultos, mediante IMM-pH se ha demostrado que el número de reflujos entre un paciente con sintomatología típica de reflujo y un individuo asintomático es similar, aunque los primeros presentan una mayor proporción de reflujos ácidos que los pacientes asintomáticos. Sabemos también que en pacientes con sintomatología refractaria a IBP <sup>(120)</sup>, ó con sintomatología atípica (respiratoria, laríngea), sólo un 20% de los casos es debido a un mal control del reflujo ácido, y hasta en el 40% de los pacientes se debe a un reflujo de contenido no-ácido. Esto permite cambiar la actitud terapéutica y plantear otras opciones como la cirugía o el tratamiento con sucralfato o baclofeno <sup>(121)</sup>. Se han propuesto, gracias a estos hallazgos, algoritmos diagnósticos para la ERGE donde la IIM-pH ocuparía el lugar actual y subsidiario antes de la pH-metría convencional.



**Figura 14.** Imagen de impedanciometría esofágica multicanal que muestra la presencia de reflujo con progresión retrógrada ascendente del material refluído (identificado mediante sombreado en color amarillo). La progresión proximal es incompleta ya que no alcanza el detector más proximal: Z1. El reflujo es de tipo moderadamente ácido porque experimenta una caída de pH desde 5,7 a 4,6. Este reflujo pasaría desapercibido con pH-metría convencional.

### 9.3. ESTUDIO DEL REFLUJO EN LA EE

La relación entre la enfermedad por reflujo esofagogástrico (ERGE) y la EE ha sido muy discutida; la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con EE se ha estudiado mediante pH-metría convencional en un total de 228 adultos y 223 niños en diferentes estudios. De ellos, el 82% de los adultos y en el 90% de los niños no presentaban reflujo ácido patológico <sup>(5, 8, 29, 30, 41, 81, 83, 122-125)</sup>. En los adultos, estas cifras de ERGE son similares a la de la población general <sup>(2)</sup>.

El papel de la pH-metría esofágica ambulatoria en la EE es el de descartar ERGE <sup>(2)</sup>; cuando la pH-metría es patológica, se debe realizar una segunda biopsia para confirmar la persistencia de  $\geq 15$  eosinófilos/CGA tras un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a doble dosis durante 6-8 semanas <sup>(2, 3)</sup>. Ambas entidades pueden coexistir en aproximadamente en el 10-18 % de los pacientes <sup>(2)</sup>.

Hasta ahora se ha analizado el reflujo ácido mediante pH-metría convencional, pero nadie por el momento ha estudiado la posible presencia de otros tipos de reflujo en los pacientes con EE. El reflujo no ácido es una de las indicaciones principales del estudio con IMM-pH y, al igual que una de las formas de presentación clínica de la EE, no responde al tratamiento con IBPs <sup>(2, 64, 66, 69, 126-129)</sup>.



## **10. ESTUDIOS PRELIMINARES REALIZADOS EN LA UNIDAD DE MOTILIDAD DEL HOSPITAL DE LA PRINCESA**

Los inicios de la Unidad de Motilidad del Hospital Universitario de La Princesa (H.U.P) se sitúan en la década de los 80. Desde entonces numerosos avances, tanto en la formación de los profesionales como en el aspecto técnico, se han venido sucediendo. Hace 2 años la MAR se incorporó a la práctica clínica habitual. No obstante, el primer estudio de motilidad en un paciente con EE se realizó con MC con diagnóstico de espasmo esofágico difuso <sup>(130)</sup>. A partir de este momento se documentaron los nuevos casos de EE, y en todos ellos se realizó estudio endoscópico y manométrico. Los primeros datos de 11 casos, revelaron que el 54 % de los pacientes con EE presentaron trastornos de motilidad, la mayoría de hipomotilidad, sin encontrar relación entre los resultados de la manometría y los hallazgos en la endoscopia <sup>(63)</sup>. Una vez incorporada la MAR a la unidad, se comenzó de forma simultánea a aplicar la impedancimetría en el estudio del ácido. Los datos preeliminares de 16 pacientes se presentaron en la Semana de las Enfermedades Digestivas (Sitges 2009) y en la XXXI Reunión Vasconavarra de Patología Digestiva. En el año 2009 los datos del presente trabajo fueron presentados en la UEGW Gastro (Londres 2009).

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

La EE es una alteración inflamatoria crónica de la pared esofágica producida por el infiltrado de los leucocitos eosinófilos. Se postula que la degranulación de estos en el esófago conduce a una serie de alteraciones estructurales y motoras que explicarían la disfagia, síntoma cardinal de la enfermedad y que implica una importante afectación en la calidad de vida de estos pacientes. Pero, en ocasiones, los hallazgos observados en el estudio endoscópico de los pacientes con EE no justifican la disfagia.

Por el contrario, la ausencia de hallazgos endoscópicos en el estudio de la disfagia constituye una de las indicaciones de la manometría esofágica, y debe alertar al clínico sobre la posibilidad de que la EE sea la causa subyacente.

Hasta ahora, el estudio de la motilidad esofágica en pacientes con EE se ha realizado con manometría convencional, sin que se hayan descrito patrones específicos. La incorporación de la MAR al estudio de la motilidad esofágica ha obligado a replantear la clasificación utilizada hasta ahora en la manometría convencional.

Por otro lado, la relación entre ERGE y EE es controvertida. En el 2007 la AGA estableció que la infiltración de la pared esofágica en ausencia de otras causas que la justifiquen, principalmente la ERGE, es un criterio diagnóstico de EE, pero pueden coexistir ambas enfermedades en aproximadamente el 10-18 % de los pacientes <sup>(2)</sup>. Los trabajos realizados hasta ahora estudian el pH ácido, pero ninguno de ellos ha intentado relacionar la EE con otros tipos de reflujo. El reflujo no ácido es una de las indicaciones principales del estudio con IMM-pH y, al igual la EE, característicamente no responden al tratamiento con IBPs <sup>(2, 64, 66, 69, 126-129)</sup>. La asociación entre EE y la existencia de reflujo podría ser mayor de la estimada hasta

ahora si se tienen en cuenta todos los tipos de reflujo; por esta razón realizamos en los pacientes con EE un estudio con IIM-pH que permitiera la detección de los episodios de reflujo gastroesofágico con independencia del pH del mismo <sup>(131, 132)</sup>.

Por estos motivos, se diseñó para el presente trabajo de Tesis Doctoral un estudio prospectivo del comportamiento motor esofágico mediante MAR y del reflujo mediante IMM-PH en pacientes con EE, con los objetivos que se describen a continuación:

**\* PRIMERO:**

Estudiar la motilidad esofágica en los pacientes con EE mediante manometría de alta resolución (MAR).

**\* SEGUNDO:**

Analizar el reflujo, con independencia de su pH, en pacientes con EE mediante impedanciometría acoplada a pH-metría esofágica ambulatoria.

**\* TERCERO:**

Describir y correlacionar las variables clinicopatológicas recogidas en el estudio.

# **III. PACIENTES Y MÉTODOS**

## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para el objetivo primario se realizó un estudio prospectivo de casos-control con MAR. Se incluyeron los pacientes consecutivos diagnosticados de EE en el período comprendido entre Marzo del 2007 y Marzo del 2009, pertenecientes a una población de aproximadamente unos quinientos mil habitantes de la Comunidad de Madrid (área sanitaria 2). La sospecha clínica se basó en episodios de impactación alimentaria, antecedentes de disfagia recurrente o síntomas de ERGE refractarios al tratamiento con IBPs, y el diagnóstico de certeza fue confirmado por el estudio histológico de las biopsias esofágicas siguiendo las recomendaciones de la AGA <sup>(2)</sup>.

Como grupo control se incluyeron personas con síntomas de ERGE en las que se descartó EE mediante criterio histológico, agrupados con una relación 1:1 por sexo y edad ( $\pm 5$  años).

Se documentaron en ambos grupos las características demográficas, clínicas y endoscópicas. Se realizó manometría de alta resolución en todos los casos y controles y se compararon los resultados obtenidos en ambos grupos.

Para el desarrollo del segundo objetivo se realizó en todos los pacientes con EE un estudio prospectivo mediante impedanciometría intraluminal esofágica acoplada a pH-metría (IIM-PH) de 24 horas. En el 100% de los pacientes del grupo control se demostró previamente reflujo ácido patológico documentado mediante pH-metría convencional, por lo que no se estimó que estaba indicada la realización de IIM-pH.

Para el análisis del tercer objetivo se evaluaron las características de todos los pacientes diagnosticados de EE en el Hospital Universitario de la Princesa en el período comprendido entre Marzo del 2007 y Marzo del 2009. Se realizó anamnesis dirigida para documentar el tiempo de evolución de la enfermedad, la frecuencia de la disfagia, la necesidad de desimpactaciones endoscópicas en el último año y los antecedentes personales y familiares de atopía.

A todos los pacientes se les realizó endoscopia digestiva alta, bien de forma urgente o programada, con toma de biopsias de mucosa esofágica, gástrica y duodenal. En aquellos casos en los que la endoscopia se realizó de forma urgente, se realizó posteriormente IMM-pH para descartar reflujo patológico, o se repitió la toma de biopsias después de ocho semanas con IBPs a doble dosis para confirmar la persistencia de más de 20 eosinófilos/CGA. Los hallazgos endoscópicos fueron clasificados como estructurales o mucosos.

## **1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

Los pacientes estudiados cumplían los siguientes requisitos:

- 1) Diagnóstico de certeza de EE, confirmado mediante recuento de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento tras dos semanas de tratamiento con IBPs a doble dosis y/o pH-metría esofágica negativa.
- 2) Edad comprendida entre 18 y 70 años.
- 3) Firma del consentimiento informado para participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

Mediante una anamnesis dirigida durante valoración clínica inicial se excluyeron a los pacientes con las siguientes características, que estimamos podrían impedir la consecución de los objetivos estudio:

- 1) Falta de colaboración del paciente para la realización de los estudios.
- 2) Pacientes que no aceptaron la firma del consentimiento informado.

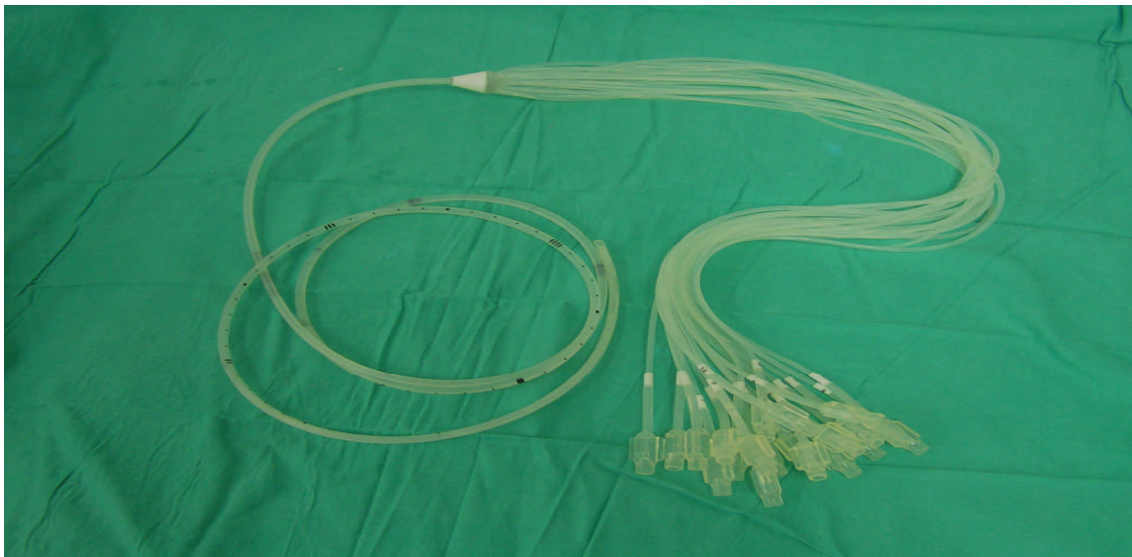


## **2. ESTUDIO DE MOTILIDAD MEDIANTE MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN**

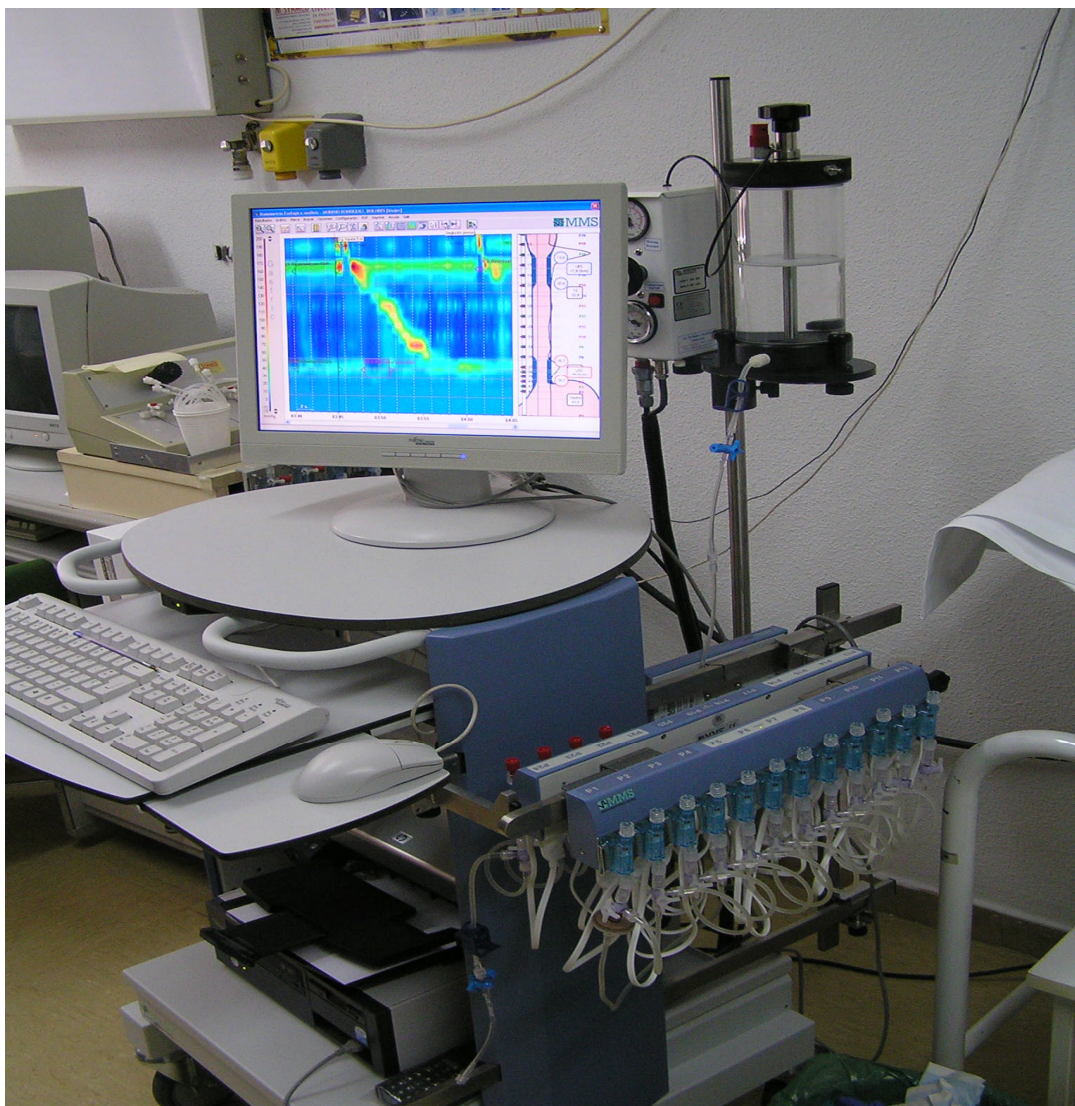
Se realizó una manometría esofágica de alta resolución estacionaria en los pacientes diagnosticados de EE y en el grupo control. Previamente, se indicó la suspensión de todos los fármacos que afectan a la motilidad esofágica con una antelación de al menos 72 horas. Todos los pacientes fueron estudiados tras 8 horas de ayuno.

Para la realización de la MAR se utilizó un sistema de perfusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad, usando una sonda multicatéter de silicona de 22 canales (diámetro interno de 0,8 mm y externo de 3,2 mm) con 22 orificios orientados radialmente y separados 1 y 2 cm entre sí (Figura 15). Cada canal se conectó con un transductor externo y, mediante un sistema de infusión, se perfundió agua bidestilada a una velocidad constante de 0,6 mL/min; además, se conectaron a un polígrafo que transforma el registro de presión en señal eléctrica (sistema Solar GI Manometry-Medical Measurement Systems-MMS) (Figura 16). Inmediatamente antes de cada examen se procedió a calibrar el equipo. A continuación se informó al paciente sobre el procedimiento explicándole cada una de las fases, instruyéndole para que limitase en la medida de lo posible las degluciones espontáneas. Se introdujo la sonda por vía nasal, previa lubricación con xilocaína viscosa, con el paciente en posición sentada, y cuando la sonda alcanzaba la parte posterior de la nasofaringe se indicó al paciente que inclinase la cabeza hacia delante y realizase una deglución para progresar la sonda hasta el estómago. Se comprobó que todos los sensores estuviesen ubicados

adecuadamente. Con el paciente en espiración se calculó la presión de reposo del EEI y se procedió a la realización de degluciones líquidas con 5 ml de agua en al menos 10 ocasiones, realizándose la exploración en decúbito supino. La interpretación de los resultados se hizo siguiendo la clasificación de Chicago (Anexo 1 y 2).



**Figura 15. Fotografía de la sonda multicatéter de silicona con 22 tubos capilares utilizada para la realización de la exploración manométrica.**



**Figura 16. Sistema de perfusión hidroneumocapilar de baja distensibilidad, transductores externos y polígrafo utilizados en la Unidad de Motilidad del Hospital Universitario de La Princesa.**

### **3. ESTUDIO DEL ÁCIDO MEDIANTE IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL ACOPLADA A PH-METRÍA ESOFÁGICA AMBULATORIA**

El estudio se realizó mediante impedanciometría multicanal acoplada a pH-metría esofágica ambulatoria (IIM-pH) en todos los pacientes diagnosticados de EE. Para ello, se indicó la suspensión del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones al menos una semana previa a la exploración.

Para el estudio se utilizó una sonda de IIM-pH-metría de un solo uso compuesta por 8 anillos metálicos de impedancia separados por 20mm, situados desde el estómago hasta la orofaringe, y por un electrodo de antimonio para detección del pH, situado entre los electrodos de impedanciometría de 3 y 5 cm (pHersaflex- Medical Measurement Systems-MMS). El electrodo de antimonio se colocó a 5 cm del borde superior del esfínter esofágico inferior, medido mediante manometría esofágica previa. Antes de iniciar el registro, la sonda se calibró con soluciones buffer de pH 4 y pH 7. La sonda de IIM-pH se introdujo por vía nasal y una vez que se comprobó su correcta localización, se conectó a un sistema de medida Ohmega (Medical Measurement Systems-MMS) que mediante un software específico registró durante 24 horas.

A cada paciente se le facilitó una hoja de registro en la que anotó los períodos de ingesta, así como los que permaneció en posición supina. Se indicó a los pacientes que durante las 24 horas del estudio realizaran las actividades e ingestas alimentarias de forma similar en la medida de lo posible a su rutina habitual. En la lectura se consideraron:

- Episodios de reflujo ácido: aquellos en los que el pH esofágico permaneció por debajo de 4.

- Episodios de reflujo moderadamente ácido: cuando el pH estaba entre 4 y 7.

- Episodios de reflujo moderadamente alcalino: cuando el pH era superior a 7.

- Los episodios de reflujo moderadamente alcalinos ( $\text{pH} > 7$ ) son raros y desde un punto de vista práctico el término “moderadamente ácido” y “no ácido” describen el mismo fenómeno:  $\text{pH} > 4$ .

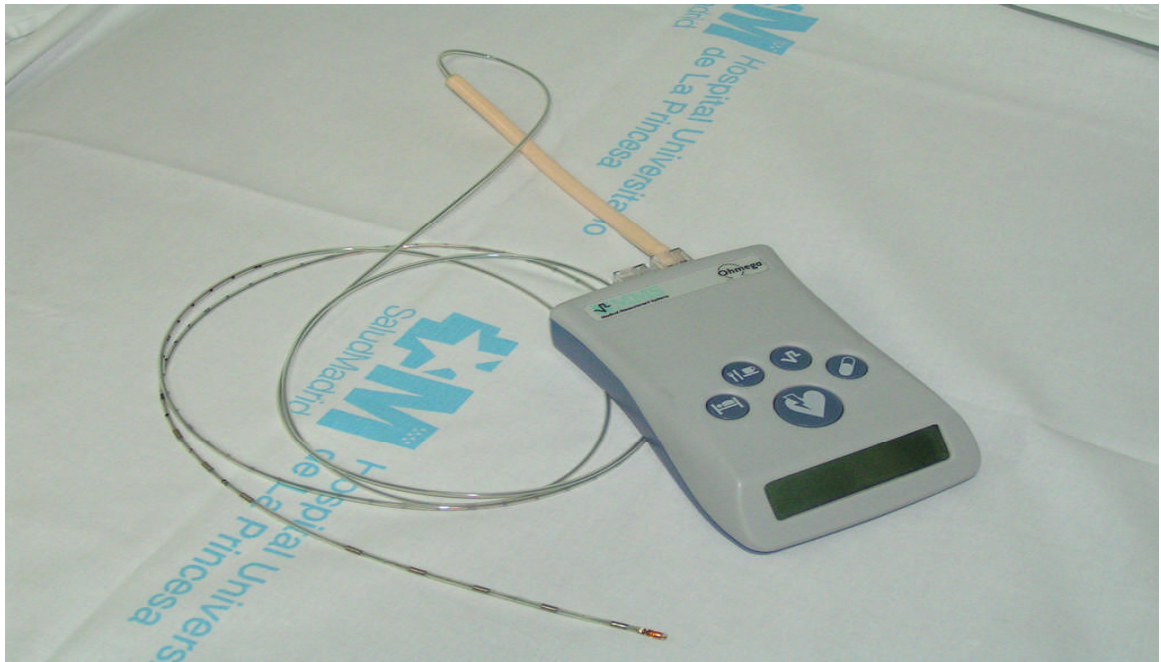
El límite de referencia de normalidad fue de:

- 55 episodios en el caso del reflujo ácido.

- 27 episodios para el reflujo no ácido.

\* Valores de referencia tomados de: Shay S, Tutuian R, Sifrim D y cols. “24-hours Ambulatory Simultaneous Impedance and pH monitoring: A multicenter Report of Normal Values from 60 Healthy Volunteers” <sup>(133)</sup>.





**Figura 17. Equipo de impedanciometría multicanal ambulatoria acoplado a pH-metría esofágica: sonda de registro y Holter utilizados para el estudio del ácido de los pacientes con Esofagitis Eosinofílica.**

## **4. OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS EN PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

### **4.1. VARIABLES CLÍNICAS**

El estudio de las variables clinicopatológicas se realizó mediante anamnesis detallada a los pacientes.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Sexo.
- Edad.
- Antecedentes personales de atopia.
- Antecedentes en familiares de primer grado de atopia.
- Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.
- Frecuencia mensual de la disfagia.
- Episodios de impactaciones alimentarias y necesidad de desimpactaciones endoscópicas.
- Síntomas de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (regurgitación, pirosis).

### **4.2. ESTUDIO ENDOSCÓPICO**

Se realizó endoscopia digestiva alta en todos los pacientes; bien de forma urgente ó programada

Los hallazgos endoscópicos se clasificaron como:

- MUCOSOS:

- Elevaciones papulares de la mucosa en forma de exudados blanquecinos.
- Surcos lineales paralelos al eje esofágico.
- Líneas verticales en la mucosa esofágica.
- Esofagitis distal.

- ESTRUCTURALES:

- Estenosis y localización (esófago proximal, medio o distal).
- Anillos esofágicos únicos distales.
- Anillos en todo el eje esofágico: “traquealización o felinización esofágica”.

\*En los casos de estenosis y anillos se documentó si estos impedían la progresión del endoscopio.

\*Se recogieron los casos en los que se produjeron desgarros mucosos durante la endoscopia.



## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron introducidos directamente en el editor del paquete estadístico SPSS 16.0. Se realizó un análisis descriptivo para control de calidad de los datos, comprobando que todos los hallazgos tuvieran valores dentro del rango de lo esperable y la ausencia de inconsistencias lógicas entre variables, ni datos imposibles. En caso de existir alguno de ellos se procedió a corregir la información registrada en la base de datos cotejando la información con la de la historia clínica.

Una vez depurada la base de datos se realizó el análisis estadístico descriptivo. Se describieron las variables mediante el estadístico más apropiado a la naturaleza y escala de medida de cada una; media, desviación estándar o rango de valores para variables continuas y frecuencias absolutas o relativas en porcentaje para variables categóricas.

La asociación entre dos variables dicotómicas se analizó mediante la prueba del  $\chi^2$  y mediante la prueba exacta de Fisher si los valores esperados calculados eran inferiores a 5. Para tablas de contingencia de mayores dimensiones, se recurrió al colapso de las categorías en caso de que los valores esperados calculados fueran menores de 5, hasta obtener un dimensionamiento adecuado con efectivos calculados apropiados.

La distribución de las variables continuas entre el grupo de casos y controles se analizó mediante prueba de t-Student y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. En el caso de comparar la media de una variable continua entre más de dos grupos, se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía, así como la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.**

Este estudio de investigación y trabajo de Tesis Doctoral ha sido conducido según las normas de Buena Práctica Clínica.

Cada paciente fue informado de los riesgos y beneficios de todas las exploraciones. También se informó de la posibilidad de negarse a dichas exploraciones, sin que esto supusiera un perjuicio en el tratamiento de su enfermedad. Toda la información ha quedado reflejada en la historia clínica de cada paciente. Además, se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los enfermos estudiados.

## **IV. RESULTADOS**

## **1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

Se ha realizado un estudio prospectivo con un total de 46 individuos: 21 eran controles, y en todos se excluyó infiltrado eosinófilo mediante histología; 25 por el contrario fueron pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica. Cuatro pacientes con criterios de EE rechazaron la firma del consentimiento informado para la realización de la manometría de alta resolución (MAR), por lo que fueron excluidos de estudio de motilidad. Por tanto se realizó MAR en los 21 controles y en 21 de los pacientes con diagnóstico de EE, comparando los resultados manométricos obtenidos en ambos grupos. En el grupo de EE, se ha analizado los resultados obtenidos de la exploración por MAR con variables clínicas y endoscópicas, ya que en todos los pacientes con EE se recogieron los datos adicionales clinocopatológicos y endoscópicos.

Además en los 21 pacientes con EE se estudió el reflujo (ácido y no ácido) mediante impedanciometría intraluminal esofágica acoplada a pH-metría ambulatoria de 24 horas.

## **2. GRUPO CONTROL**

En el estudio se incluyeron 21 controles seleccionados de forma prospectiva y similares en edad (1:1) y sexo ( $\pm 5$ ) con el grupo de pacientes con EE.

### **2.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS CONTROLES**

De los 21 pacientes controles incluidos, 17 (81%) fueron estudiados por clínica de ERGE refractaria a tratamiento convencional y 4 (19%) por disfagia. La edad media de los 21 controles fue de  $39 \pm 9$  años. De ellos 20 (95%) fueron varones y 1 (5%) mujer.

A todos se les había realizado previamente endoscopia digestiva alta con toma de biopsias de mucosa esofágica. En todas las biopsias se documentó la ausencia absoluta de leucocitos eosinófilos tras tratamiento con IBPs a doble dosis durante 8 semanas. Por exploración endoscópica se objetivó en 8 casos (38%) la existencia de un esófago de Barrett, en 6 (28,6%) esofagitis distal, y en 1 (4,8%) una estenosis distal. En 6 pacientes (28,6%) no se encontró patología endoscópica. En la Tabla 1 se muestran las características basales de los controles.

	<b><u>Grupo Control</u></b>
Número de pacientes	21
Sexo masculino (%)	20 (95%)
Edad media $\pm$ DT (años)	39,1 $\pm$ 9.6
<b><u>Síntomas (%)</u></b>	
ERGE refractaria	17 (81%)
Disfagia	4 (17%)
<b><u>Biopsia mucosa esofágica</u></b>	Ausencia de eosinófilos
<b><u>Hallazgos en la endoscopia (%)</u></b>	
Esófago de Barret	8 (38,1%)
Endoscopia sin patología	6 (28,6%)
Esofagitis	6 (28,6%)
Estenosis	1 (4,8%)

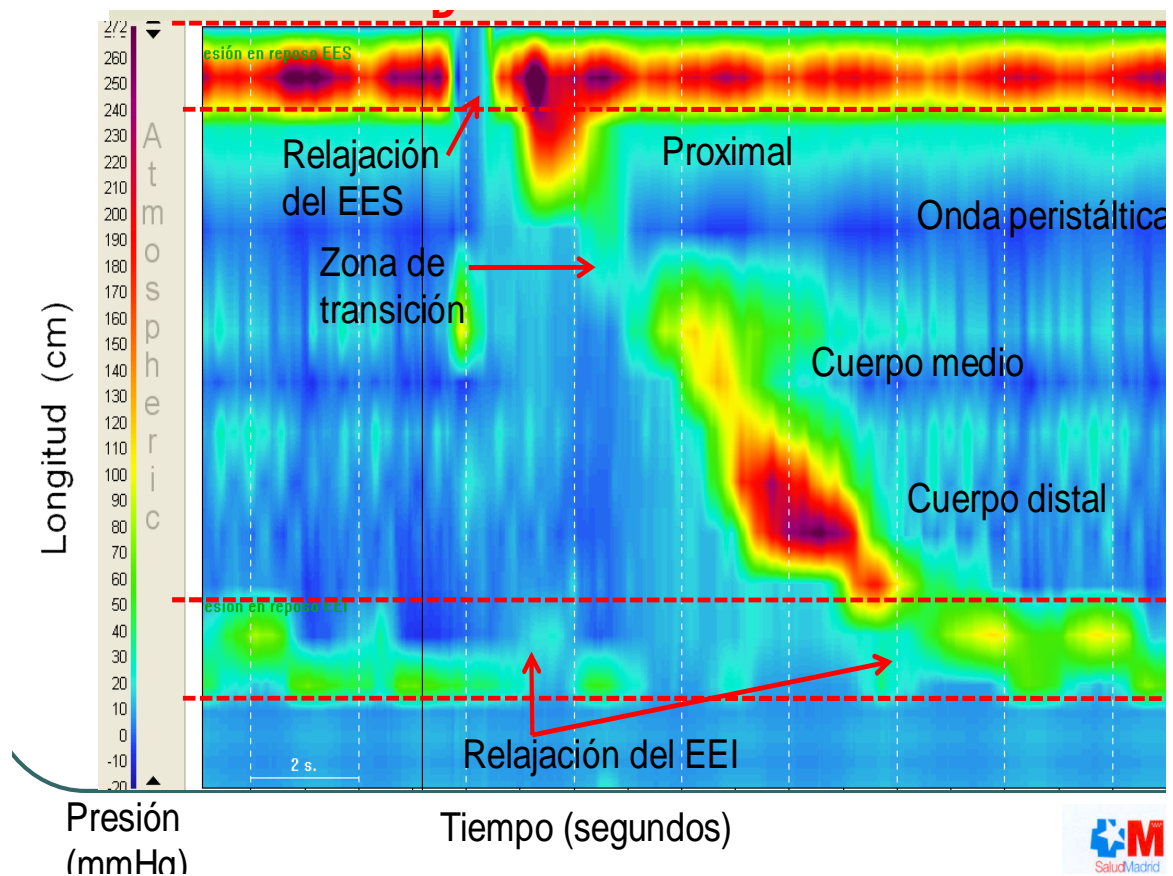
**Tabla 1. Muestra las características clínicas, histológicas y endoscópicas del grupo control. DT: desviación típica.**

## **2.2. HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN POR MAR EN EL GRUPO CONTROL**

Se realizó una MAR en los 21 pacientes del grupo control siguiendo la técnica descrita previamente en el apartado III-2. A continuación se describen por separado el estudio de los esfínteres del cuerpo esofágico.

### **2.2.1. Estudio del cuerpo esofágico**

En 11 (52%) de los 21 controles se observó que, al menos tres de las degluciones se seguían de peristalsis fallida, ó de un defecto en el desplazamiento mayor de 2cm con una presión inferior a 30 mmHg. Esto se interpretó como disfunción peristáltica siguiendo la clasificación de Pandolfino <sup>(105)</sup>. En los 10 controles (48%) restantes el comportamiento del cuerpo esofágico en respuesta a las degluciones fue normal. En la Figura 18 se observa una de las degluciones seguida de peristalsis normal.



**Figura 18. Respuesta peristáltica normal en uno de los pacientes del grupo control. Inmediatamente después de la deglución se produce una relajación del EES y, posteriormente, la onda peristáltica recorre todo el esófago con una VC inferior a 8 cm/s hasta llegar a la UEG, donde la relajación normal del EEI permite el paso del bolo. EES: esfínter esofágico superior. VC: velocidad de contracción. UEG: unión esofagogastrica, EEI: esfínter esofágico inferior.**



### **2.2.2. Estudio del esfínter esofágico superior (EES) y del inferior (EEI)**

En el grupo control, las presiones medias y desviación estándar del EEI y EES fueron de  $12,6 \pm 8,1$  mmHg y  $92,4 \pm 84$  mmHg, respectivamente\*. El EEI fue normotenso en 13 (61,9%) e hipotenso en 8 (38,1%) de los pacientes control. En ninguno de ellos la presión fue superior a los valores de referencia. El 100% de estos controles mostró relajaciones completas del EEI.

Respecto al EES de los controles, en 19 de ellos, el (90,5%) fue normotenso, el 1 (4,8%) hipertenso y el 1 (4,8%) hipotenso; el 100% mostró relajaciones completas y un coeficiente de sinergia faringo-esfinteriano normal.

*\*Valores de referencia: 10-35 mmHg para el EEI y 35-86 mmHg para el EES; tomados de los trabajos realizados por Pandolfino<sup>(132)</sup>.*

### **3. GRUPO DE PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

El estudio incluye 21 pacientes con EE, de un total de 25 que se diagnosticaron según los criterios establecidos, Cuatro pacientes de ellos rechazaron el consentimiento informado para la realización de la MAR, por lo que fueron excluidos de estudio de motilidad.

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE PACIENTES CON EE**

La edad media de los 21 pacientes con EE fue de  $36,4 \pm 11,9$  años; de ellos 20 (95%) fueron hombres y 1(5%) era mujer. A todos los pacientes se les realizó endoscopia digestiva alta con toma de biopsias esofágicas, gástricas y duodenales tras 8 semanas con tratamiento con IBPs a doble dosis. Se documentó la presencia de al menos 20 eosinófilos/CGA.

Todos los pacientes diagnosticados de EE presentaban disfagia excepto uno, que refería exclusivamente síntomas de ERGE refractaria al tratamiento con IBPs. De los 21 pacientes diagnosticados de EE, 10 (47,5%) habían presentado al menos un episodio de impactación alimetaria en el último año y que había requerido desimpactación endoscópica. Las características basales del grupo de pacientes con EE se describen en la Tabla 2.

<u><b>Grupo CASOS</b></u>	
Número de pacientes	21
Sexo masculino (%)	20 (95%)
Edad media ± DT (años)	36,4 ± 11,9
<u>Síntomas (%)</u>	
Disfagia	10 (47,5%)
ERGE	1 (5%)
Disfagia + ERGE	10 (47,5%)
<u>Biopsia mucosa esofágica</u>	≥ 20 eosinofilos/CGA*
<u>Hallazgos en la endoscopia (%)**</u>	
Normal	11 (52,3%)
Traquealización	7 (33,3%)
Estenosis	4 (19%)
Anillo distal	1 (5%)
<u>Desimpactación endoscópica</u>	11 (52,3%)

**Tabla 2. Muestra las características clínicas, histológicas y endoscópicas de los pacientes diagnosticados de EE a los que se les realizó MAR.**

DT: desviación típica. \*Tras 8 semanas de tratamiento con IBPs a doble dosis. \*\* Ninguno de ellos impedía el paso del endoscopio. Estos hallazgos no son excluyentes.

## **3.2. HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN CON MAR EN LOS PACIENTES CON EE**

Se realizó una MAR en los 21 pacientes con EE, siguiendo la técnica descrita previamente en el apartado III-2. Se describen por separado el estudio del cuerpo esofágico y el de los esfínteres.

### **3.2.1. Estudio del cuerpo esofágico**

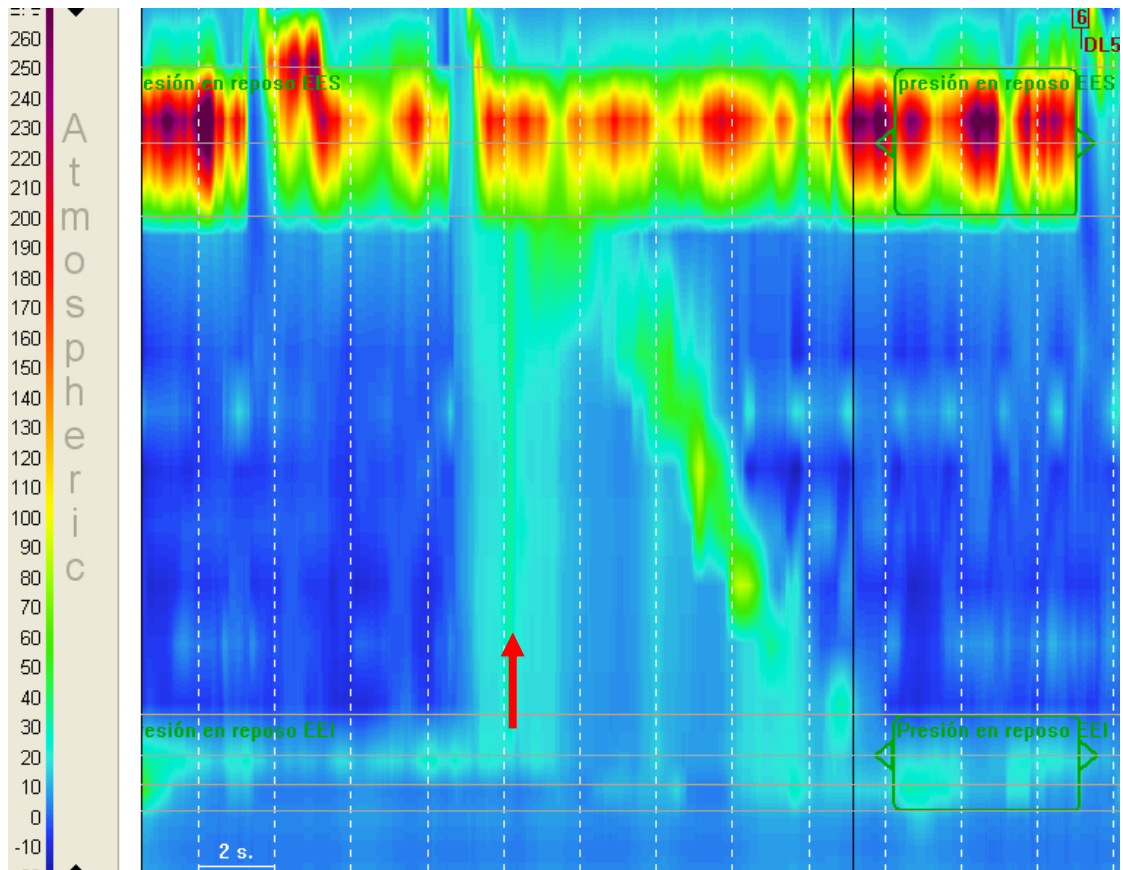
En el estudio realizado a los 21 pacientes con EE se observó que en 10 (48%) de ellos, tras las degluciones, se producía un aumento de la resistencia al flujo esófago-gástrico visualizado como una presión superior a 15 mmHg en el segmento esofágico distal, a velocidad mayor de 8 cm/segundos; los hallazgos se observaron en más del 20% de las degluciones. Este comportamiento, según los criterios establecidos por Pandolfino y cols., se denomina aumento de la presión intrabolo (PIB) (Anexo 2) <sup>(105)</sup>. La PIB ó “compartimentalización” ó “presurización” se define como el registro de una elevación de la presión dentro del esófago, de forma simultánea, desde la UEG al EEI, seguida o no de una onda peristáltica y, por tanto, puede coexistir con disfunción peristáltica.

En 6 (28%) pacientes se observó que al menos 3 de las degluciones se seguían de peristalsis fallida, o de un defecto en el desplazamiento mayor o igual a 2 cm con presión inferior a 30 mmHg en el esófago distal, interpretado como disfunción peristáltica. En 5 (24%) de los pacientes co EE la respuesta peristáltica a las degluciones fue normal.

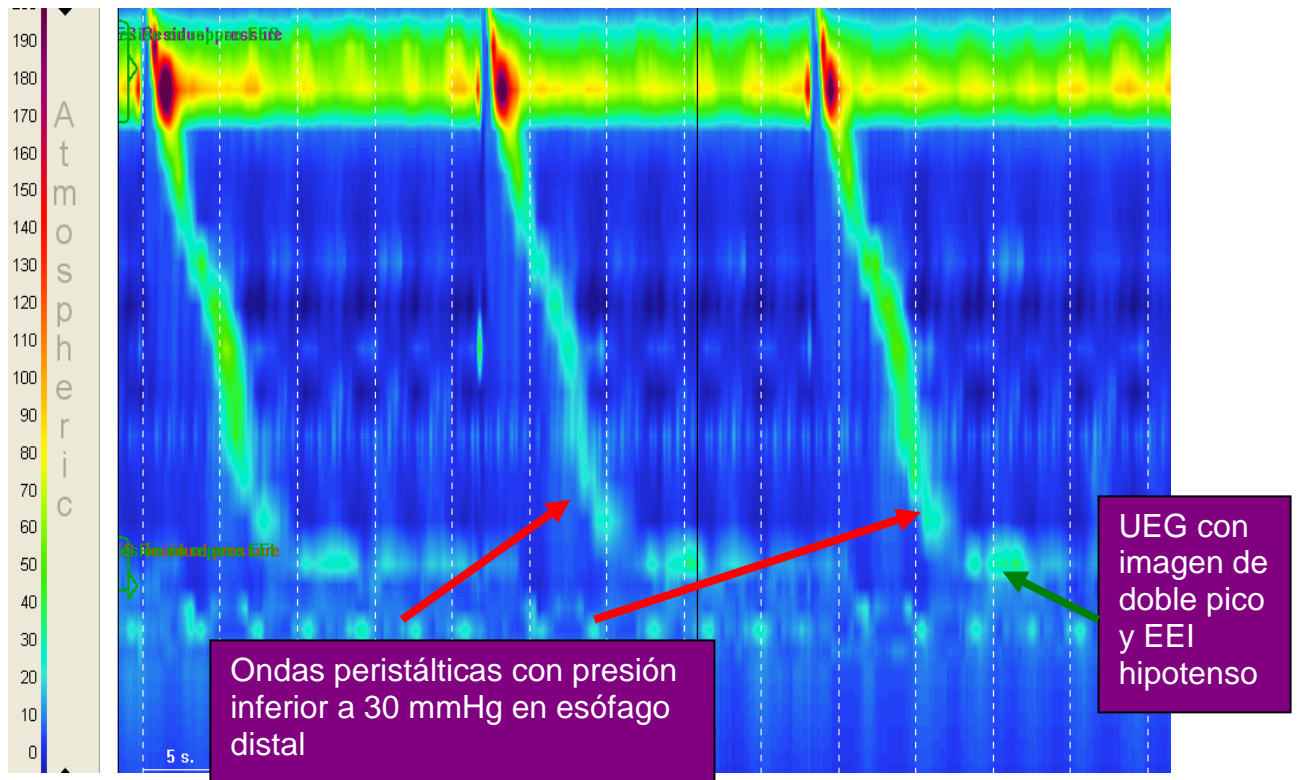
### 3.2.2. Estudio de los EES y EEI

La presión media y desviación estándar obtenidas en el esfínter esofágico inferior (EEI) fue de  $16,2 \pm 6,6$  mmHg, y de  $78,9 \pm 53,1$  mmHg para el esfínter esofágico superior (EES)\*. De los 21 pacientes con EE, el EEI mostró valores de presiones normales en 17 (81%) pacientes, en 3 (14,3%) fue hipotenso y en 1 (4,8%) fue hipertenso. Las relajaciones del EEI fueron completas en 19 (90,5%) de los pacientes. En 2 (9,5%) pacientes se describieron relajaciones incompletas del EEI, uno de ellos no presentaba reflujo gastroesofágico patológico en el estudio con IIM-pH, y en el otro se asociaba reflujo no ácido. El EES fue normotenso en 19 (90,5%) e hipertenso en 2 (9,5%) de los enfermos y mostró un comportamiento adecuado con relajaciones completas y un coeficiente de sinergia faringe-esfinteriano normal en todos los pacientes con EE.

*\*Valores de referencia: 10-35 mmHg para el EEI y 35-86 mmHg para el EES; tomados de los trabajos realizados por Pandolfino <sup>(132)</sup>.*



**Figura 19.** Muestra la imagen que corresponde a una deglución húmeda de uno de los pacientes diagnosticados de EE, en la que se observa un aumento de la presión intrabolo señalado mediante una flecha roja. EES: esfínter esofágico superior. EEI: esfínter esofágico inferior.



**Figura 20. Disfunción peristáltica en un paciente diagnosticado de esofagitis eosinofílica. Se observa además un EEI hipotenso con imagen de doble pico.**  
 UEG: unión esofagogástrica. EEI: esfínter esofágico inferior.

## **4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA MAR EN CASOS Y CONTROLES**

### **COMPARACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DEL CUERPO ESOFÁGICO**

La presencia de PIB fue apreciada en 10 (48%) de los pacientes con EE. Por el contrario, no se observó este comportamiento en ninguno de los pacientes del grupo control. El 48% (10) de los pacientes del grupo control presentó un estudio con MAR normal, frente al 24% (5) de los pacientes con EE. La DF se observó en el 52% (11) de los pacientes del grupo control, frente al 28% (6) de los casos. En los diferentes estudios comparativos sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la PIB, pero no en la DF ni en la MAR con resultado normal. Estos resultados se muestran en la Tabla 3.

#### **4.1.1. Sensibilidad y especificidad de la prueba**

Se calculó la sensibilidad y especificidad de la MAR para el estudio de la EE a partir de los resultados obtenidos comparativamente en el estudio del comportamiento del cuerpo esofágico en los casos y controles.

La sensibilidad y especificidad de la MAR en el estudio de la EE fueron de 47,6% (95% IC: 28,3%-67,6%) y del 100% (95% IC: 84,5%-100%), respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 100% (95% IC: 72,2%-100%) y



el valor predictivo negativo del 65,6% (95% IC: 48,3-79,6%). Estos datos se describen de forma gráfica en las Tabla 4 y 5.

<b>MAR</b>	<b>Casos n: 21</b>	<b>Controles n: 21</b>	<b>p&gt;0,05</b>
Aumento de la Presión Intrabolo	10 (48%)	0	S
Disfunción peristáltica	6 (28%)	11 (52%)	NS
Manometría normal	5 (24%)	10 (48%)	NS

**Tabla 3. Diagnósticos obtenidos mediante el estudio con criterios topográficos del cuerpo esofágico en casos y controles.**

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>	<b>Total</b>
<b>PIB PRESENTE</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>PIB AUSENTE</b>	<b>11</b>	<b>21</b>	<b>32</b>
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>42</b>

**Tabla 4. Valores de los resultados obtenidos en casos y controles con la variable PIB dicotomizada.**

**IC: 95%**

<b><i>SENSIBILIDAD</i></b>	<b>47,6%</b>	<b>28,3% - 67,6%</b>
<b><i>ESPECIFICIDAD</i></b>	<b>100%</b>	84,5% - 100%
<b><i>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</i></b>	<b>100%</b>	72,2% - 100%
<b><i>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</i></b>	65,6%	48,3% - 79,6%

**Tabla 5. Valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo calculados con los resultados obtenidos del estudio del comportamiento del cuerpo esofágico mediante criterios topográficos.**

IC: intervalo de confianza.

## **4.2. COMPARACIÓN DE LOS ESFÍNTERES ESOFÁGICOS SUPERIOR E INFERIOR**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento del EES ni del EEI entre pacientes con EE y controles. En la Tabla 6. Se muestran los datos obtenidos en ambos grupos.

	<b>CASOS</b> (n:21)	<b>CONTROLES</b> (n:21)	<b>p&gt;0,05</b>
<b><u>EEI</u></b>			
<u>Presión en reposo</u> (mmHg) (media y DE)	16,2 ± 6,6	12,6 ± 8,1	NS
Normotenso	17 (81%)	13 (61,9%)	NS
Hipotenso	3 (14,3%)	8 (38,1%)	NS
Hipertenso	1 (4,8%)	0%	NS
<u>Tipo de relajaciones</u>			
Completas	19 (90,5%)	21 (100%)	NS
Incompletas	2 (9,5%)	0%	NS
<b><u>EES</u></b>			
<u>Presión en reposo</u> (mmHg) (media y DE)	78,9 ± 53,1	92,4 ± 84	NS
Normotenso	19 (90,5%)	19 (90,5%)	NS
Hipotenso	0%	1 (4,8%)	NS
Hipertenso	2 (9,5%)	1 (4,8%)	
<u>Tipo de relajaciones</u>			
Completas	21 (100%)	21 (100%)	NS
Incompletas	0%	0%	NS
<u>Coeficiente faringo-esfinteriano</u>			
Normal	21 (100%)	21 (100%)	NS
Alterado	0%	0%	NS

**Tabla 6. Presiones medias y comportamiento del esfínter esofágico inferior y superior en casos y controles.** DE: desviación estándar. NS: no significativo: valores de p>0,05.

### 4.3. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EEI Y CUERPO ESOFÁGICO EN LOS PACIENTES CON EE

Se analizó si las alteraciones en la peristalsis encontradas en los pacientes con EE podrían estar en relación con trastornos patológicos del EEI. Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, la presión del EEI fue normal en 17 de los 21 pacientes con EE, en 3 casos fue hipotenso (2 de ellos presentaban PIB y uno DF), 1 caso tenía EEI hipertenso con peristalsis esofágica normal. Esta distribución de las presiones del EEI en relación con los resultados obtenidos del estudio del cuerpo esofágico se describe en la Tabla 7. Respecto al tipo de relajaciones del EEI, sólo en 2 de los 21 pacientes fueron incompletas; de éstos, uno de ellos presentó PIB, y el otro peristalsis normal. Por tanto, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la patología del EEI y el comportamiento del cuerpo esofágico.

<u>MAR</u>	<u>EEI</u>			<i>p&gt;0,05</i>
	Normotenso	Hipotenso	Hipertenso	NS
PIB	8	2	0	NS
DF	5	1	0	NS
Normal	4	0	1	NS
Total	17	3	1	

**Tabla 7. Distribución de la presión en el esfínter esofágico inferior en relación con el comportamiento del cuerpo esofágico.** NS: no significativo: valores de  $p>0,05$ . MAR: manometría de alta resolución, PIB: aumento de la presión intrabolo, DF: disfunción peristáltica.

## **5. RELACIÓN ENTRE LA MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN Y OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS EN PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA.**

### **5.1. MAR Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

El tiempo medio en años transcurrido desde el inicio de los síntomas en los 21 pacientes con EE a los que se les realizó MAR fue de  $4 \pm 5,9$  años (mediana  $\pm$  DT) (mínimo 1- máximo 20).

De los 21 pacientes con EE, en 13 (67,5%) habían transcurrido menos de cinco años desde el inicio de los síntomas de la enfermedad; en 2 (9,5%) entre cinco y diez años, y los 6 (28,5%) restantes referían clínica de más de diez años de evolución. En los 13 pacientes con menos de 5 años de enfermedad la distribución de los resultados obtenidos en la MAR fue prácticamente homogénea, tal y como se muestra en la Tabla 8. Debido al escaso tamaño muestral, y a que la mayoría de los pacientes se agrupan en el intervalo de menos de cinco años de enfermedad, no se halló asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el aumento de presión intrabolo (PIB); no obstante de los 6 pacientes en los que habían transcurrido más de 10 años desde el inicio de los síntomas, 4 (67%) presentaban PIB en la MAR.

		<b>MANOMETRÍA ALTA RESOLUCIÓN</b>			Total
<b>INICIO DE LOS SÍNTOMAS</b>		<b>Normal</b>	<b>Aumento presión intrabolo</b>	<b>Disfunción Peristáltica</b>	
	Menos de 5 años	4	5	4	13
	Entre 5-10 años	0	1	1	2
	Más de 10 años	1	4	1	6
Total		5	10	6	21

**Tabla 8. Distribución de los resultados de la manometría de alta resolución (MAR) en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad (inicio de los síntomas)**

## 5.2. RELACIÓN ENTRE PIB Y DESIMPACTACION ENDOSCÓPICA

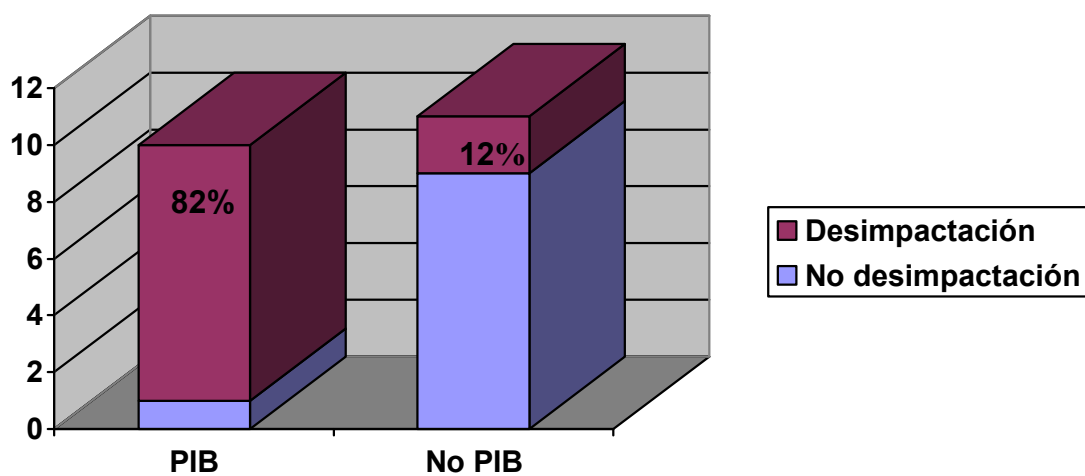
Se analizó si el aumento de la presión intrabolo (PIB) podría ser causa de impactación alimentaria que hubiese requerido de desimpactación endoscópica. De los 11 pacientes que requirieron desimpactación endoscópica en el último año, en la exploración con MAR, se encontró que 9 presentaban PIB, uno manometría normal y otro paciente tenía disfunción peristáltica. De los 10 pacientes que no habían requerido desimpactación, uno presentó PIB en la MAR y el resto normalidad o disfunción peristáltica. Los resultados se muestran en la Tabla 9. Se encontró una relación estadísticamente significativa ( $p= 0,04$ ) entre ambas variables. Los datos aparecen representados gráficamente en la Figura 21.

		<i>MANOMETRÍA ALTA RESOLUCIÓN</i>		Total
		<b>PIB</b> n (%)	<b>Ausencia de PIB *</b> n (%)	
<b>DESIMPACTACIÓN ENDOSCÓPICA</b>	No	1 (10%)	9 (90%)	10
	Si	9 (81,8%)**	2 (18,1%)	11
Total		10	11	21

**Tabla 9. Distribución de los pacientes con y sin PIB en relación con el antecedente de necesidad de desimpactación endoscópica.**

\* MAR con resultado de normalidad o disfunción peristáltica.

\*\*  $p < 0,05$

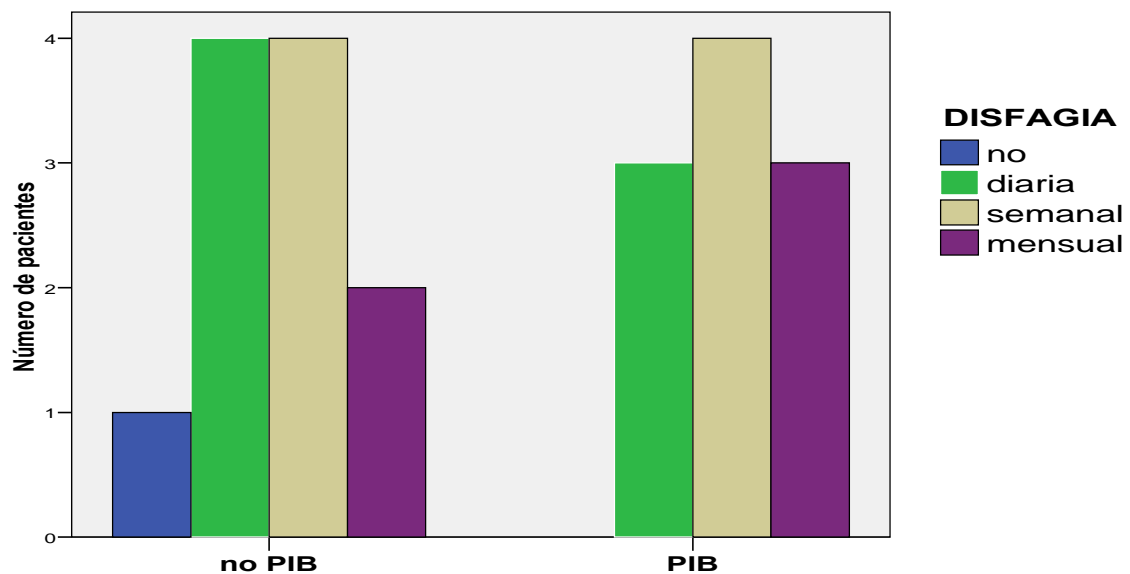


**Figura 21. Distribución de los pacientes con EE que requirieron desimpactación endoscópica, en relación con la presencia o ausencia de PIB en la MAR. PIB: aumento de la presión intrabolo.**



### 5.3. RELACIÓN ENTRE PIB Y FRECUENCIA DE LA DISFAGIA

La frecuencia de disfagia en los pacientes con EE a los que se realizó MAR fue de  $8 \pm 17,8$  episodios mensuales (mínimo 0 y máximo 56). El 0 corresponde a un solo paciente cuya forma de presentación clínica fue ERGE refractaria al tratamiento. Se analizó además si los pacientes que presentaban mayor número de episodios mensuales de disfagia se asociaban a PIB: para ello se clasificaron los episodios en diarios, semanales o mensuales. Los datos se muestran en la Figura 22. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas variables.



**Figura 22.** Distribución de la frecuencia de disfagia en relación con los hallazgos en la manometría de alta resolución. PIB: aumento de presión intrabolo.

#### 5.4. PIB Y HALLAZGOS ESTRUCTURALES ENDOSCÓPICOS

Se analizó la relación entre la existencia de PIB y la presencia de hallazgos estructurales en la endoscopia. Se dicotomizó la variable PIB para evitar la dispersión de los datos. De los 10 pacientes que mostraron aumento de la presión intrabolo en la MAR, en 6 (60%) se describió algún tipo de hallazgo estructural en la endoscopia (traquealización, estenosis y anillos), mientras que en 4 (40%) no se halló patología estructural. De los 11 pacientes que presentaron una manometría normal ó con disfunción peristáltica, 4 (40%) presentaron algún tipo de alteración endoscópica y 7 (63,6%) no presentaron hallazgos. Estos datos se recogen en la Tabla 10. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

		<u>MANOMETRÍA ALTA RESOLUCIÓN</u>		Total
		PIB n (%)	No PIB n (%)	
<u>Hallazgos estructurales endoscópicos</u>	No	4 (36,4%)	7(63,6%)	11
	Si	6 (60%)	4 (40%)	10
Total		10	11	21

**Tabla 10. Distribución de los hallazgos estructurales del estudio endoscópico en relación con la presencia o ausencia de elevación de la presión intrabolo (PIB) en la manometría de alta resolución.**

## **6. ESTUDIO DEL pH EN PACIENTES CON EE MEDIANTE IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL ESOFÁGICA ACOPLADA A PH-METRÍA AMBULATORIA DE 24 HORAS.**

Se propuso la realización de impedanciometría intraluminal multicanal esofágica acoplada a pH-metría ambulatoria de 24 horas (IIM-pH) a los 25 pacientes diagnosticados de esofagitis eosinofílica, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado III.3. Cuatro pacientes de los 25 diagnosticados de EE rechazaron la realización de la prueba y no firmaron el consentimiento informado, por lo que fueron excluidos del estudio.

### **6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES**

Se realizó un estudio del ácido mediante IMM-pH en 21 pacientes diagnosticados de EE, a los que previamente se les había realizado la MAR. Se interrogó específicamente a los pacientes encunanto a la existencia de síntomas de ERGE: se consideraron síntomas de ERGE la presencia de pirosis retroesternal y/o regurgitaciones. Todos los pacientes, con ó sin síntomas de ERGE, habían sido tratados con IBPs durante los dos meses previos al diagnóstico. En el control del seguimiento se documentó el tipo de respuesta al mismo como:

- Respuesta total: desaparición de los síntomas de ERGE con el tratamiento.

- Respuesta parcial: mejoría de los síntomas en intensidad o en frecuencia.
- Ausencia de respuesta: persistencia de los síntomas con la misma intensidad o frecuencia a pesar del tratamiento.

De los 21 pacientes con EE, 11 (53%) refirieron respuesta parcial a los IBPs, 3(14%) respuesta total y 7(33%) fueron no respondedores.

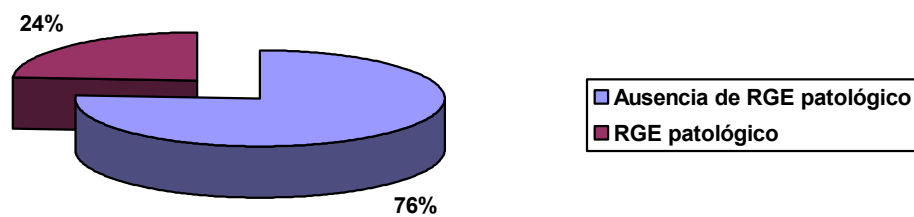
## 6.2. RESULTADOS OBTENIDOS DEL ESTUDIO CON IMM-pH

El estudio mediante IMM-pH mostró que 13 (62%) pacientes con EE presentaron un resultado dentro de la normalidad, es decir ausencia de cualquier tipo de reflujo. Por el contrario, 3 (14%) pacientes tuvieron reflujo ácido patológico, otros 3 (14%) reflujo moderadamente ácido y 2 (10%) tuvieron reflujo moderadamente alcalino. Estos datos se hallan recogidos en la Tabla 11.

<b>IIM-pH ambulatoria</b>	<b>n (%)</b>
IIM-pH normal	13/21(62%)
RGE moderadamente ácido	3/21 (14%)
RGE ácido patológico	3/21 (14%)
RGE moderadamente alcalino	2/21 (10%)

**Tabla 11. Resultados obtenidos en el estudio con IIM-pH en 21 pacientes con Esofagitis Eosinofílica.** IIM-pH: impedanciometría intraluminal multicanal esofágica acoplada a pH-metría de 24 horas.

El 24% (5) de los pacientes con EE incluidos en el presente estudio asociaron reflujo **patológico**, siendo el 14% (3) de tipo ácido y el 10% (2) no ácido.

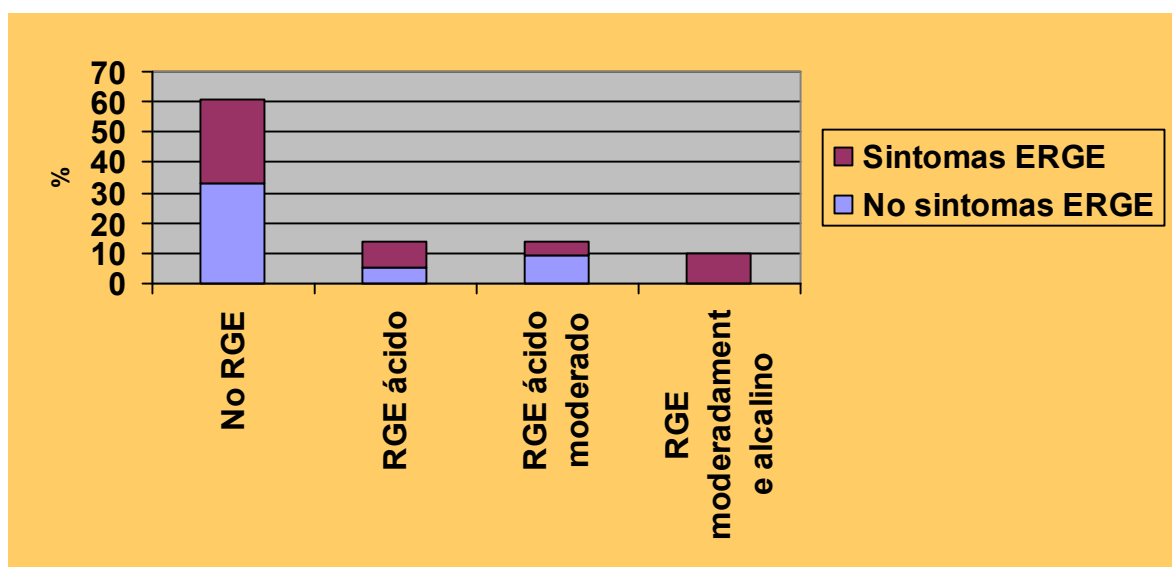


**Figura 23.** Distribución de la proporción de reflujo patológico, tanto ácido como no ácido, en pacientes con EE obtenido mediante el estudio con impedanciometría intraluminal esofágica acoplada a pH-metría.

### 6.2.1. Correlación entre síntomas y estudio con IMM-pH

En la anamnesis previa al estudio, se recogió que 11 (52%) de los pacientes con EE referían síntomas de ERGE en los dos meses previos al estudio, mientras que los 10 (48%) restantes no presentaban síntomas.

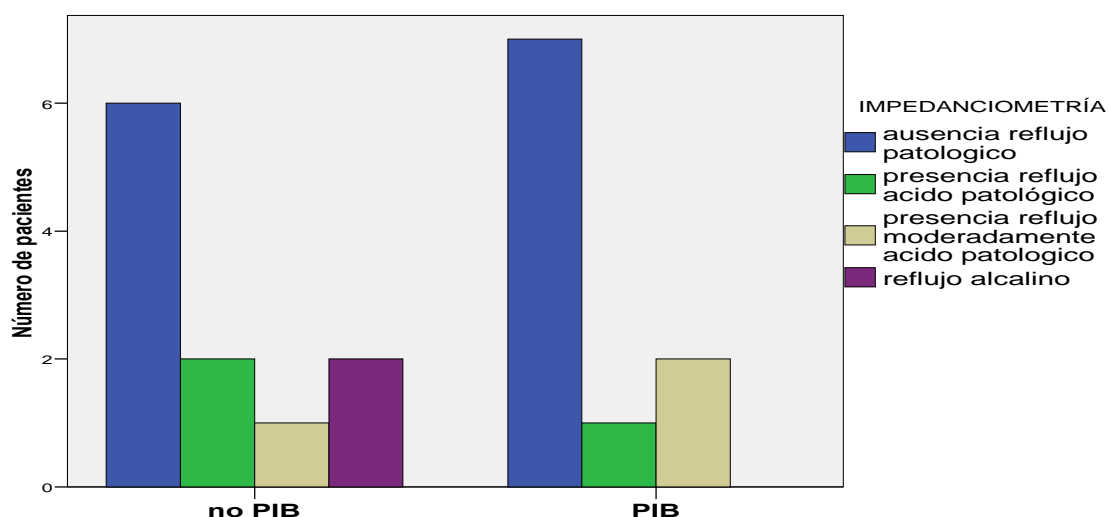
De los 13 pacientes con IMM-pH normal, 6 (46%) referían clínica de ERGE y 7 (54%) no. De los 3 pacientes que tenían reflujo ácido patológico 2 referían síntomas y 1 estaba asintomático. Los dos pacientes con reflujo alcalino presentaban clínica de ERGE. Estos datos se muestran en la Figura 24.



**Figura 24.** Distribución de los síntomas de ERGE en relación con los tipos de reflujo obtenidos en la IMM-pH de los pacientes con EE.

### **6.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA IMM-pH EN RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN CON MAR**

Se realizó IMM-pH en los 21 pacientes con EE con el objetivo de conocer si el aumento de la presión intrabolo podría asociarse a reflujo patológico, tanto ácido como no ácido. Las características basales de estos pacientes son las descritas en el apartado III.3.1. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: 2 (10%) pacientes presentaron reflujo patológico de características alcalinas que no se asociaron a PIB. Otros 3 (14%) pacientes tenían reflujo ácido patológico; en uno de ellos se asoció PIB en la MAR y los otros dos pacientes no se observó dicha asociación. Se objetivó reflujo moderadamente ácido en 3 (14%) pacientes (2 de ellos asociaron PIB), mientras que en 13 (62%) pacientes el resultado del estudio con IMM-pH fue normal; de éstos 7 pacientes presentaron PIB en la MAR y en los 6 pacientes restantes no se observó dicha asociación. La distribución de los tipos de reflujo fue homogénea en ambos grupos, y no se pudo relacionar la presencia de reflujo patológico con PIB en la MAR.



**Figura 23. Representa la distribución de los tipos de reflujo en relación con la PIB. PIB: aumento de presión intrabolo.**

Se analizó posteriormente si otros patrones motores se asociaban a la existencia de reflujo patológico. De los 6 pacientes con disfunción peristáltica, 3 presentaron ausencia de reflujo, 2 reflujo patológico ácido y un enfermo reflujo moderadamente ácido. De los 5 pacientes en los que la MAR fue normal, en 3 la IMM-pH también fue normal y en 2 se objetivó reflujo alcalino. Estos hallazgos se describen en la Tabla 12. No se asoció una mayor presencia de reflujo patológico en los pacientes con disfunción peristáltica o con MAR normal.

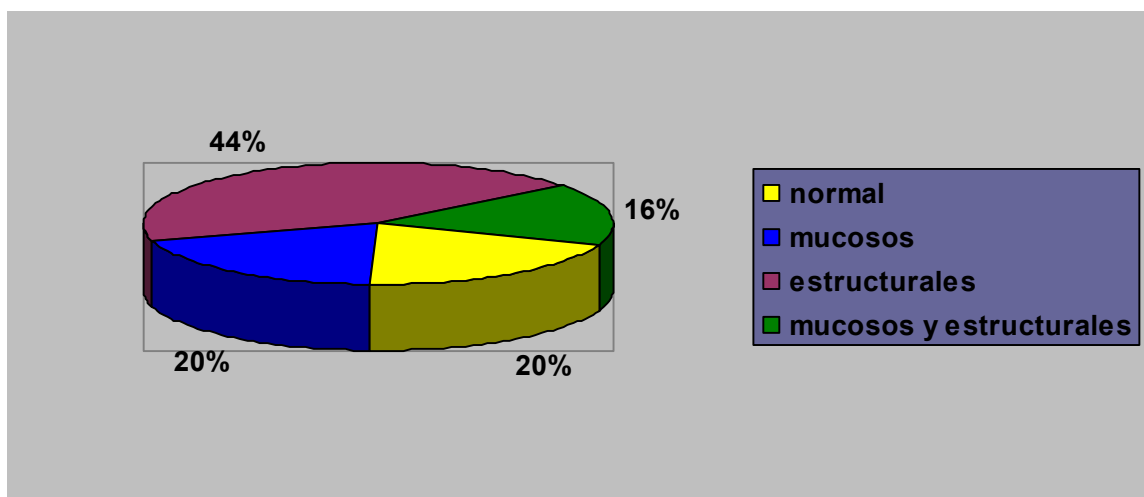


		<b>IMPEDANCIOMETRÍA INTRALUMINAL ACOPLADA A PH-METRÍA</b>				Total
<b>MANOMETRÍA ALTA RESOLUCIÓN</b>		<b>No RGE ácido patológico</b>	<b>RGE ácido patológico</b>	<b>RGE ácido moderado</b>	<b>Reflujo alcalino</b>	
	<b>NORMAL</b>	3	0	0	2	5
	<b>PIB</b>	7	1	2	0	10
	<b>DF</b>	3	2	1	0	6
Total		13	3	3	2	21

**Tabla 12. Distribución de los resultados de impedanciometría en relación con todos los patrones motores esofágicos descritos 21 pacientes con EE.**

## 7. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN LOS PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

En los 25 pacientes diagnosticados de EE se realizó endoscopia digestiva alta. En 9 (36%) casos, la exploración se realizó de forma urgente por sospecha de impactación alimentaria. En los restantes enfermos se realizó de forma programada ante la sospecha de EE. En 5 (20%) pacientes la endoscopia fue normal. El resto presentó algún tipo de hallazgo, que fueron clasificados como estructurales ó mucosos.



**Figura 24.** Muestra los resultados del estudio endoscópico en los 25 pacientes diagnosticados de EE.

-Hallazgos estructurales: en 10 (40%) pacientes se describieron traquealizaciones esofágicas, en 7 (28%) estenosis esofágica, 5 (71%) de las estenosis eran distales y 2 (29%) medias. En 5 (24%) pacientes se encontraron anillos esofágicos distales. ***Ninguno de estos hallazgos impidió el paso del endoscopio durante la realización del procedimiento.*** Las alteraciones no fueron excluyentes, de forma que en 8(32%) de las endoscopias se describió más de un hallazgo. En la **Tabla 13** se recogen las alteraciones estructurales endoscópicas. En 11 (44%) de los pacientes no se describieron alteraciones estructurales.

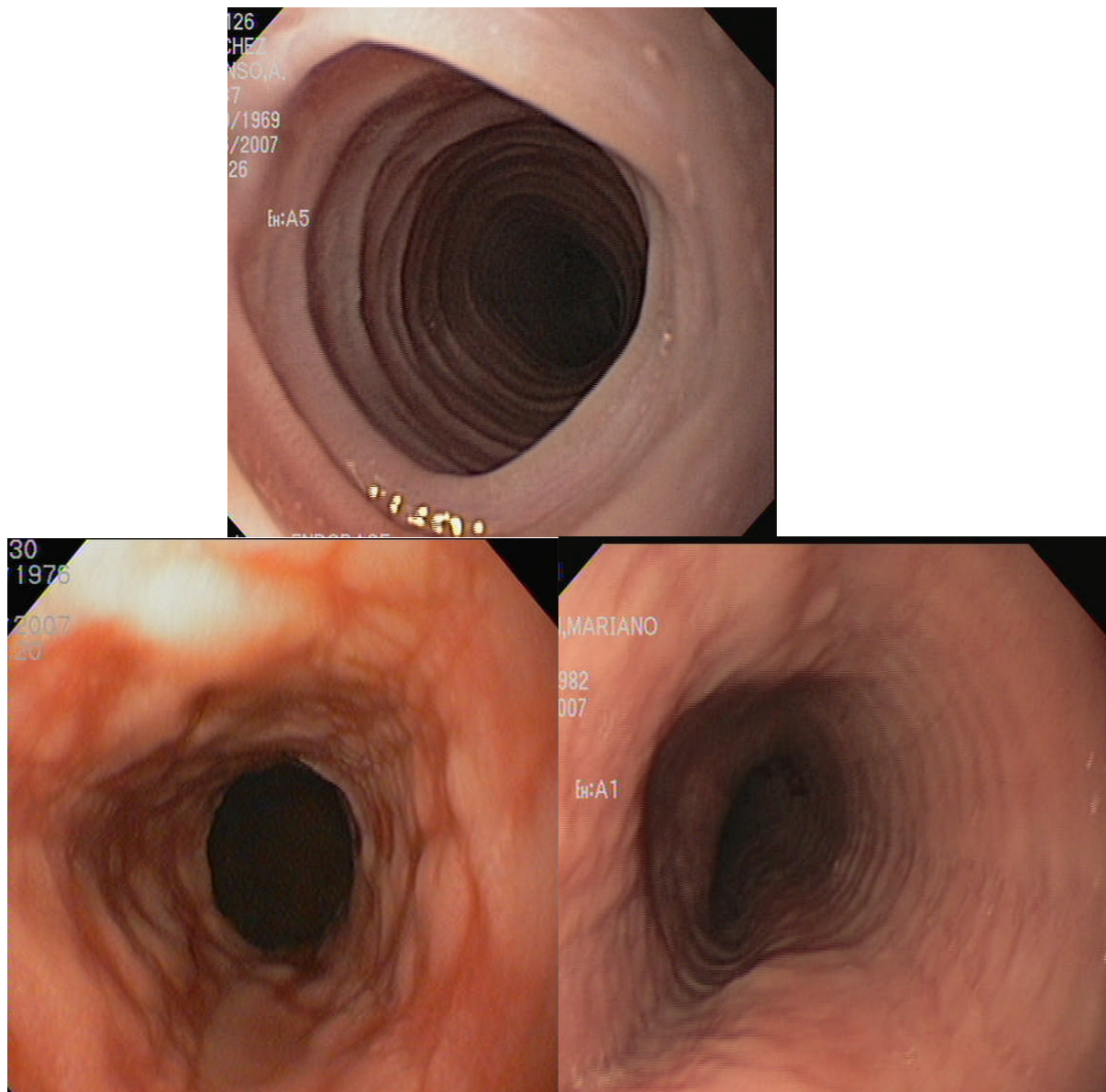
-Hallazgos mucosos: la mucosa esofágica fue normal en 16 (64%) pacientes; por el contrario se describieron exudados blanquecinos en 6 (28%) pacientes y en 4 (16%) se observó una esofagitis distal. En 2 (8%) se asociaron los exudados blanquecinos con la esofagitis distal. Se objetivó la presencia de surcos paralelos al eje esofágico en 3 (14%) casos. En la Tabla 14 se recogen los estos hallazgos.

<i>Hallazgos estructurales endoscópicos</i>	<i><b>n</b></i>	<i><b>%</b></i>
<b>Traquealización</b>	10	(40%)
<b>Estenosis</b>	7	(28%)
<b>Distales</b>	5	
<b>Medias</b>	2	
<b>Anillo distal esofágico</b>	5	(20%)
<b>Sin hallazgos estructurales</b>	11	(44%)

**Tabla 13. Hallazgos estructurales descritos en los estudios endoscópicos de los 25 pacientes con EE.**

<i>Hallazgos mucosos endoscópicos</i>	<i><b>n</b></i>	<i><b>%</b></i>
<b>Mucosa normal</b>	16	(64%)
<b>Exudados blanquecinos</b>	6	(28%)
<b>Esofagitis distal</b>	4	(16%)
<b>Surcos paralelos</b>	3	(14%)

**Tabla 14. Alteraciones de la mucosa esofágica descritas en los estudios endoscópicos de los 25 pacientes con EE.**



**Figura 25. Imágenes endoscópicas que corresponden a pacientes estudiados. Imagen superior: traquealización esofágica. En las imágenes inferiores, la izquierda corresponde a depósitos blanquecinos compuestos por acumulación de eosinófilos, y en la imagen inferior derecha se observan los surcos lineales paralelos al eje esofágico típicos de la EE.**

## 7.1. DESIMPACTACIÓN ENDOSCÓPICA ALIMENTARIA

En la anamnesis se indagó en todos los pacientes sobre el antecedente de desimpactación endoscópica alimentaria en el último año. De los 25 pacientes con EE, 13 (52%) habían precisado al menos una desimpactación; mientras que los 12 (48%) restantes no la habían precisado. En la Tabla 15 se describen los diferentes hallazgos patológicos estructurales en la endoscopia y el número de pacientes con EE que precisaron o no desimpactación endoscópica.

<b>HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS ESTRUCTURALES</b>		<b>DESIMPACTACION</b> (número de casos)	<b>NO DESIMPACTACIÓN</b> (número de casos)
	No hallazgos	3	8
	Anillo distal	1	0
	Traquealización	3	1
	Estenosis distal	0	1
	Anillo y estenosis	2	0
	Traquealización y estenosis media	2	0
	Traquealización y Estenosis distal	1	1
	Traquealización y anillo distal	1	1
Total		13	12

**Tabla 15.** Distribución de los hallazgos estructurales endoscópicos en relación con la necesidad de desimpactación endoscópica.

### 7.1.1. Tiempo de evolución de la enfermedad y desimpactación endoscópica

Debido al escaso número de pacientes estudiados, al amplio rango en el tiempo de evolución de la enfermedad (mínimo un año y máximo 20 años), y al hecho de que la mayoría de los pacientes (13 de 25) referían menos de cinco años de sintomatología, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la duración de la enfermedad y la necesidad de desimpactación endoscópica. No obstante, se observó que de los 8 pacientes que referían síntomas durante más de 10 años, 6 (75%) habían precisado desimpactación alimentaria. Estos datos se muestran en la Tabla 16.

Tiempo de evolución de la enfermedad	DESIMPACTACION ENDOSCÓPICA		Total
	No	Si	
Menos de 5 años	9	5	14
Entre 5-10 años	1	2	3
Mas de 10 años	2	6	8
Total	12	13	25

**Tabla 16. Muestra la distribución de los 25 pacientes diagnosticados de EE según el tiempo de evolución de la enfermedad y la necesidad de desimpactación endoscópica.**

## 7.2. COMPLICACIONES DURANTE EL PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO

Como consecuencia de la intervención endoscópica se produjeron 3 (12%) casos de laceraciones mucosas, 2 de ellas en la unión esófago-gástrica y la tercera en una zona de estenosis. Las tres complicaciones sucedieron en endoscopias realizadas de forma **urgente** por sospecha de impactación alimentaria.

	<u>Paciente 1</u>	<u>Paciente 2</u>	<u>Paciente 3</u>
Edad	30	43	20
Hallazgos endoscópicos	Traquealización y estenosis media	Traquealización	Exudados blanquecinos
Tiempo de enfermedad	3 años	20 años	20 años
Frecuencia de la disfagia	Episodio mensual	Al menos un episodio diario de disfagia	Al menos un episodio diario de disfagia
Localización del desgarro mucoso	Estenosis media	UEG	UEG

**Tabla 17. Características clínicas y endoscópicas de los tres pacientes en los que se produjeron desgarros de la mucosa durante el procedimiento endoscópico. UEG: unión esofagogástrica.**



## **8. OTRAS VARIABLES CLÍNICAS ESTUDIADAS EN PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

Durante la realización del presente estudio se diagnosticaron de forma consecutiva 25 pacientes con EE durante un periodo de 2 años en una población de 500.000 habitantes. Por lo tanto, la prevalencia de la enfermedad en la muestra estudiada fue de 5/100.000 habitantes. De estos enfermos con EE 24 (96%) fueron hombres y 1(4%) mujer. La edad media y la desviación típica calculadas fueron de  $35,9 \pm 11,2$  años. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de  $6,6 \pm 5,7$  años (mínimo 1 y máximo 20).

Se interrogó a todos los pacientes sobre los antecedentes personales ó familiares de enfermedad alérgica (rinitis, asma alérgica, dermatitis, y alergias alimentarias). El 68% (17) de los enfermos con EE referían antecedentes personales y el 20% (5) tenía antecedentes familiares.

## **V. DISCUSIÓN**

La disfagia intermitente y las impactaciones alimentarias recurrentes son los síntomas más característicos de la EE, y suponen una importante afectación de la calidad de vida del enfermo. Su fisiopatología es desconocida, pero se cree que puedan estar relacionadas con alteraciones de la motilidad esofágica, debido a que en muchos casos no hay hallazgos endoscópicos que las justifiquen <sup>(2, 62, 63, 134, 135)</sup>. Por eso, aunque la manometría no es criterio diagnóstico de EE, la indicación del estudio de la motilidad en estos pacientes parece razonable.

Los estudios de motilidad realizados hasta ahora se han llevado a cabo en la mayoría de los casos con manometría convencional (MC) y los resultados incluyen acalasia, espasmo esofágico difuso, aperistalsis y trastornos no-específicos de motilidad; todos ellos afectan especialmente al tercio esofágico distal <sup>(1, 62, 63, 130, 134, 136)</sup>.

La MC tiene una serie de limitaciones, como la discordancia inter-observador, y la pobre asociación existente entre los síntomas y los resultados, especialmente en la disfagia; probablemente porque la disfagia está más relacionada con las alteraciones en el transporte del bolo, que con la propia actividad motora esofágica <sup>(53, 94, 137)</sup>. Por otro lado, las alteraciones de la peristalsis pueden estar limitadas a un segmento corto esofágico y no ser detectadas por la MC debido a que los sensores de presión se sitúan demasiado separados <sup>(53, 137)</sup>.

La manometría de alta resolución (MAR) ha superado estas limitaciones gracias a la localización de sensores de presión adyacentes entre sí y, sobre todo, al desarrollo de softwares específicos <sup>(53, 96, 102, 106)</sup>. Por estos motivos, nos planteamos como objetivo primario de este trabajo el estudio de la peristalsis mediante MAR en los pacientes con EE, con la finalidad de analizar si las

alteraciones eran más frecuentes que las estimadas hasta ahora mediante MC y si existía algún patrón específico no detectado previamente.

Además de la disfagia y de los episodios de impactación alimentaria, la EE se caracteriza por síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) típicamente refractarios al tratamiento con IBPs. La ERGE y la EE comparten características endoscópicas, histológicas y trastornos de la motilidad, pero que requieren tratamientos muy diferentes.

El diagnóstico diferencial de ambas entidades ha sido controvertido, y se han propuesto varias teorías para explicar su relación: por un lado la ERGE podría predisponer al parecer a EE porque el ácido produce rotura de puentes intercelulares, la mucosa esofágica sería entonces más susceptible a la entrada de estímulos antigénicos y, por tanto, al reclutamiento de los eosinófilos; o por el contrario, es la EE la que predispondría a la ERGE mediante el daño de las sustancias liberadas por los eosinófilos que inducirían trastornos en la motilidad o en la estructura esofágica que alterasen la peristalsis y el aclaramiento ácido <sup>(138-140)</sup>. En esta línea, Blanchard et al. encontraron una diferencia en la expresión del gen que codifica la eotaxina-3 y que aparece elevado en una proporción de 53 veces en los niños con EE con respecto a la población sana. Además, el polimorfismo de un único nucleótido del gen de la eotaxina-3 se asoció con una mayor susceptibilidad para padecer EE <sup>(26)</sup>. Sin embargo el estudio incluye una serie muy corta de población infantil y se desconoce si este factor es aplicable a los adultos con EE; además, el estudio de la eotaxina-3 no es aplicable por ahora a la práctica clínica rutinaria. Por tanto se necesitan herramientas accesibles en la práctica clínica que ayuden a establecer las diferencias entre EE y ERGE.

Para realizar el diagnóstico de EE es necesario un recuento superior a 20 eosinófilos /CGA en las biopsias esofágicas tras 6-8 semanas de tratamiento con IBPs a doble dosis, ó bien, documentar la ausencia de reflujo ácido mediante pH-metría <sup>(2, 3)</sup>. Este criterio tiene como finalidad el diagnóstico diferencial con la ERGE, y es el motivo por el que decidimos utilizar como grupo control aquellos pacientes que suponían un mayor reto en el diagnóstico diferencial con la EE; así, seleccionamos 21 pacientes con ERGE sin respuesta clínica completa al tratamiento durante 8 semanas con IBPs a doble dosis y sin eosinófilos en las biopsias esofágicas. Además, en todos se había realizado previamente una pH-metría ambulatoria de 24 horas que demostraba la presencia de reflujo ácido. De esta forma nos asegurábamos de que los 21 pacientes del grupo control no tenían EE y sí reflujo gastroesofágico. Los pacientes que cumplieron estos criterios fueron seleccionados de forma consecutiva y eran comparables por edad y sexo con el grupo de la EE.

Hasta donde alcanza nuestra experiencia y tras las pertinentes revisiones, este trabajo es el único realizado hasta ahora con MAR que compare pacientes con EE con enfermos aquejados de ERGE.

En el estudio del comportamiento esofágico en respuesta a las degluciones líquidas encontramos que, aproximadamente, el 80% de los pacientes con EE tenían alteraciones motoras en la MAR; estas cifras son superiores a las descritas con manometría convencional hasta el 2007 y recogidas en la revisión de la AGA <sup>(2)</sup>. De los 21 pacientes con EE, 10 (48%) presentaron un aumento de la presión intrabolo proximal a la unión esofagogástrica (UEG) superior a 15 mmHg a una velocidad mayor de 8 cm/sg en al menos el 20% de las degluciones y, por lo tanto,

cumplían criterios según Pandolfino <sup>(105)</sup> de elevación rápida de la presión intrabolo (PIB).

La PIB representa una obstrucción estructural o funcional a nivel de la UEG y se ha descrito en acalasia, post-funduplicatura y en estenosis pépticas <sup>(105)</sup>. Todos los pacientes con EE y PIB mostraron un funcionamiento normal del EEI y no presentaban hallazgos endoscópicos que justificasen la obstrucción al paso del bolo; por lo tanto, la alteración peristáltica del esófago distal en la EE no puede ser explicada por una patología estructural esofágica ó funcional del esfínter, lo que sugiere que existe una obstrucción al paso del bolo “per se” en el esófago distal.

Desconocemos cual es el mecanismo fisiopatológico que explicaría los hallazgos observados; es decir, si la PIB implica una contracción de la musculatura del tercio esofágico distal ó por el contrario, comporta una falta de la misma que impide el avance del bolo.

En estudios preliminares se ha demostrado que en la EE los leucocitos eosinófilos infiltran la mucosa esofágica; aunque el resto de las capas también podrían estar afectadas. Fox y cols. <sup>(81)</sup> realizaron un estudio con ecoendoscopia en pacientes pediátricos con EE y observaron un engrosamiento de la pared esofágica a expensas de la mucosa, submucosa y muscular propia <sup>(81)</sup>. Recientemente Hariprasad y cols. estudiaron la peristalsis en una serie de pacientes adultos con EE, observando que se producía un menor engrosamiento de la musculatura longitudinal, marcador de disfunción de la misma, pero que el comportamiento de la musculatura circular era normal. Los autores sugirieron que la disfunción selectiva de la musculatura longitudinal puede contribuir a la disfagia. En el mismo trabajo, el estudio manométrico de pacientes con EE fué normal en todos los casos <sup>(82)</sup>, en discrepancia con nuestro trabajo y con el resto de estudios de motilidad realizados

hasta ahora en pacientes con EE. Además, ambos autores muestran resultados esencialmente discordantes: Fox <sup>(81)</sup> observa un engrosamiento de la capa muscular y Korsapati <sup>(82)</sup> un menor espesor de la capa longitudinal con una circular normal.

El hecho de no encontrar hallazgos endoscópicos que justifiquen la disfagia y las impactaciones sugiere la existencia de una disfunción de la musculatura esofágica; no obstante si ese problema es selectivo ó no de la musculatura longitudinal está aún por dilucidar.

El estudio con MAR en ambos grupos de nuestro trabajo aportó otra serie de datos: en 6 (28%) de los pacientes con EE se observó una disfunción peristáltica, cuyos criterios están recogidos en el anexo 1 y 2. Por el contrario en el grupo control hubo 11 (52%) pacientes con disfunción peristáltica. La MAR fue normal en 5 (24%) de los pacientes con EE y en 10 (48%) de los controles. En ninguno de los pacientes de grupo control se describió PIB.

Estudiamos también el comportamiento de ambos esfínteres esofágicos, superior (EES) e inferior (EEI), sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presión basal y el comportamiento funcional entre ambos grupos. Por lo tanto, las diferencias obtenidas en los patrones manométricos no pueden explicarse por patología del EEI en ninguno de los casos.

Con los datos obtenidos se calcularon: 1) la sensibilidad de la MAR en el diagnóstico de la EE, que fue del 47,6 % (IC 95%: 28,3-67,6%); y 2) la especificidad que fue del 100% (IC 95%: 84,5%-100%). A pesar de las cifras, hemos de recordar que el rendimiento de la prueba puede estar sobreestimado debido a que el diseño del estudio es de tipo casos-control, hecho que supone la principal limitación de este trabajo. No obstante, sugerimos que la PIB obtenida mediante MAR en pacientes con EE podría utilizarse como un criterio diagnóstico

adicional a los descritos hasta ahora. Además, creemos que puede ser de utilidad como herramienta accesible para el clínico en el diagnóstico diferencial entre EE y ERGE.

En el presente estudio de Tesis Doctoral se analizó también si la PIB estaba relacionada con otras características de la EE como la disfagia, las impactaciones alimentarias o el tiempo de evolución de la enfermedad. De los 21 pacientes con EE, 11 habían presentado al menos un episodio de impactación alimentaria que requirió desimpactación endoscópica; de ellos, 9 (81,8%) presentaron PIB en la MAR ( $p= 0,04$ ). No se apreció relación entre la frecuencia de los episodios de disfagia y la PIB, fenómeno que puede parecer contradictorio puesto que parece lógico pensar que la disfagia y las impactaciones alimentarias compartan el mismo mecanismo fisiopatológico. Desconocemos la justificación patogénica a este fenómeno, pero puede que este relacionado con que la disfagia es una sensación subjetiva que se percibe en cada individuo de forma diferente y, por tanto es difícil de cuantificar.

Nos planteamos igualmente si existía una relación entre la PIB y el tiempo de evolución de la EE, de forma que el daño mantenido pudiera producir alteraciones específicas en la motilidad esofágica que la justificase. De los 6 pacientes que referían más de 10 años con síntomas, 4 (67%) tenían PIB. Por lo tanto, aunque existía una mayor tendencia a la PIB en aquellos pacientes con más años de evolución de la enfermedad, aunque no hubo relación estadísticamente significativa, probablemente porque la mayoría, 15 (71,4%) de los 21 pacientes referían un curso inferior a 10 años. Sería interesante y se plantea como estudio futuro, disponer de un tamaño muestral mayor, con grupos homogéneos en cuanto al inicio de los



síntomas, para demostrar fehacientemente si la PIB se asocia a un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

Tal y como se ha explicado al inicio de este estudio, el diagnóstico actual de EE implica descartar ERGE; para ello, hay que documentar la ausencia de respuesta a IBPs, ó disponer de un estudio con pH-metría que descarte reflujo ácido gastroesofágico. No obstante, ambas entidades pueden coexistir hasta en aproximadamente un 10-18% de los casos, cifra que corresponde a la prevalencia de la ERGE en la población sin EE <sup>(141)</sup>. De hecho, tal y como se demuestra en la revisión de la AGA, el 18% de los adultos con EE presentaban reflujo ácido patológico <sup>(2)</sup>.

La pH-metría convencional sólo es capaz de detectar reflujos de tipo ácido y, como característicamente los pacientes con EE no responden adecuadamente a la terapia con inhibidores del ácido, parece lógico pensar que la EE podría asociarse a otro tipo de reflujo no ácido. Por esta razón, el objetivo secundario de este Trabajo de Tesis Doctoral fue analizar si la EE podría estar relacionada con otros tipos de reflujo no ácidos. Para ello se realizó en los 21 pacientes con EE, una impedanciometría intraluminal esofágica acoplada a pH-metría de 24 horas (IMM-pH), y a los que previamente se había realizado la MAR. No se realizó IMM-pH en el grupo control debido a que ya se había documentado en todos ellos la presencia de reflujo ácido mediante pH-metría convencional. El estudio mostró que 5 (24%) de los pacientes con EE presentaban algún tipo de reflujo patológico: 3 (14%) de ellos tenían reflujo ácido y 2 (10%) presentaban reflujo alcalino, en otros 3 (14%) pacientes el reflujo fue moderadamente ácido y en 13 (62%) pacientes la IMM-pH no detectó ningún tipo de reflujo. La distribución de los resultados de la

IMM-pH fue similar en pacientes con y sin PIB. En 2 pacientes que presentaron reflujo alcalino no se asociaba PIB.

Se analizó la correlación entre la presencia ó ausencia de reflujo y los síntomas de ERGE, observándose que la mitad de los pacientes que no tenían ningún tipo de reflujo en la IMM-pH referían síntomas de ERGE. Por lo tanto, la prevalencia del reflujo patológico en la EE con respecto a la población sin EE, es levemente superior si se tienen en cuenta todos los tipos de reflujo. No se pudo asociar la presencia de reflujo patológico, ni ácido ni alcalino, con la PIB. Tampoco se encontró relación entre los síntomas de ERGE en pacientes con EE y la presencia de reflujo alcalino. Puesto que no existen estudios preliminares con IMM-pH en pacientes con EE no se han podido comparar los datos obtenidos, y los resultados han de tomarse con cautela por la limitación que supone el tamaño muestral.

La realización de una endoscopia digestiva alta es necesaria para la toma de biopsias de la mucosa esofágica y poder hacer el diagnóstico de la EE. De los 25 pacientes analizados en el estudio, en 9 (36%) la endoscopia se realizó de forma urgente por impactación alimentaria esofágica, mientras que en los demás fue una exploración programada. En 20 (80%) de los pacientes se identificó algún tipo de hallazgo en la endoscopia, bien mucoso o estructural. El hallazgo más frecuente fue la traquealización esofágica (40%), seguido de las estenosis (28%) y de exudados mucosos blanquecinos (28%). La frecuencia de los hallazgos varía según las distintas series estudiadas, pero ninguno es patognomónico y pueden estar presentes en otras patologías <sup>(2)</sup>. Lo más interesante desde el punto de vista endoscópico es conocer si estos hallazgos se relacionan con los síntomas que presenta el paciente y con los resultados obtenidos en la MAR. En primer lugar es

importante resaltar que ninguno de los hallazgos estructurales impedía la progresión del endoscopio. Por otro lado, de los 9 pacientes que requirieron desimpactación endoscópica alimentaria, 3 no presentaban ningún tipo de hallazgos en la endoscopia, 1 tenía un anillo distal, 3 traquealización, 2 estenosis más anillo distal, y en otros tres pacientes se asociaban traquealización con estenosis. No se pudo demostrar que existiera asociación entre los episodios de impactación alimentaria o la disfagia con los resultados de la endoscopia. Por el contrario si se observó una tendencia a encontrar más alteraciones estructurales en aquellos pacientes con más tiempo de evolución de la enfermedad, pero sin poder demostrar una asociación específica.

Se desconoce si las alteraciones estructurales preceden o, por el contrario, son consecuencia de las alteraciones en la motilidad en pacientes con EE. En el momento actual seguimos sin conocer la fisiopatología de la enfermedad, y los dos estudios que podrían aportar algo de luz a este hecho, porque estudian con ecoendoscopia todo el espesor de la pared esofágica, aportan resultados discordantes <sup>(81, 82)</sup>.

Otro punto importante en el estudio endoscópico es la mayor incidencia que parece haber en pacientes con EE de complicaciones durante el procedimiento; principalmente desgarros mucosos y perforaciones <sup>(2, 123, 142)</sup>. En nuestra serie no se produjo ninguna perforación esofágica pero si se describieron tres casos de desgarros mucosos, uno de ellos a nivel de una estenosis media esofágica y los otros dos en la unión esofagogástrica. Uno de los pacientes presentaba únicamente exudados blanquecinos en la mucosa y los otros dos traquealización. En los tres casos la endoscopia había sido realizada de forma urgente por impactación alimentaria. Dos de los tres enfermos referían una evolución de la

enfermedad de unos 20 años. Por lo tanto, parece ser que a mayor tiempo de la enfermedad la mucosa esofágica podría volverse más frágil; fenómeno también observado por otros autores <sup>(64, 143)</sup>.

De los 25 pacientes con EE analizados durante los dos años del período de inclusión, 24 (96%) fueron varones y se encontró un solo caso perteneciente al sexo femenino (4%). Se sabe que la EE tiene una mayor incidencia en varones, aproximadamente el 75% de los pacientes diagnosticados son hombres <sup>(30, 45, 68, 80, 123, 129)</sup>. Se desconoce la razón de éste fenómeno; si la EE está desencadenada por un mecanismo inmunoalérgico como parece, no debería tener una mayor predilección por el sexo masculino, si no todo lo contrario como sucede en el resto de patologías donde los fenómenos autoinmunes son más prevalentes en mujeres. En nuestro trabajo, la proporción de varones diagnosticados (96%) fue superior a las series publicadas hasta ahora <sup>(22, 29, 45, 122, 123)</sup>, sin que podamos aportar una explicación a este hecho.

Respecto a la edad de diagnóstico de la EE, numerosos trabajos han demostrado que en el adulto se diagnostica en la tercera década de la vida <sup>(30, 45, 68, 80, 123, 129)</sup>. En nuestro caso, la edad media de los 25 pacientes diagnosticados fue de  $35,9 \pm 11,2$  años y, por tanto, en concordancia con lo publicado hasta ahora.

Existen pocos estudios prospectivos que evalúen la prevalencia de la enfermedad en adultos: Ronkainen y cols. calcularon una prevalencia de 400 casos/100.000 habitantes en la población sueca y Straumann de 30/100.00 habitantes <sup>(59, 144)</sup>. En España, en el 2007, Lucendo estimó una prevalencia de 7,2/100.00 habitantes en el área del correspondiente al Hospital Universitario de La Paz <sup>(61)</sup>. La prevalencia en el año 2009, calculada para el área 2 de la población de

Madrid, que corresponde al Hospital Universitario de La Princesa fue de 5 casos/100.000 habitantes. Estos datos se acercan más a los calculados previamente en nuestro país que a las aportadas por los dos estudios europeos. No obstante, todos los trabajos realizados se limitan a poblaciones concretas, y se desconoce si existe variabilidad en la distribución geográfica de la EE; por lo tanto, se necesitan estudios epidemiológicos que validen las cifras anteriores, previamente a extraer conclusiones definitivas.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de EE fue de  $6,6 \pm 5,7$  años. En otros trabajos en los que se evalúa la demora en el diagnóstico de la enfermedad, se estima una media de 4,2 años <sup>(145, 146)</sup>. Es probable que, debido al interés despertado por la EE en la última década, esta cifra se reduzca en los próximos años.

En resumen, este trabajo de Tesis Doctoral demuestra que la manometría de alta resolución permite el estudio con mayor precisión de la peristalsis en los pacientes con Esofagitis Eosinofílica, y que el aumento de la presión intrabolo es la alteración de la motilidad más prevalente en esta entidad, alcanzando una alta especificidad y sensibilidad si se compara con la enfermedad por reflujo esófago-gástrica, que es la entidad que supone un mayor reto en el diagnóstico diferencial. Por lo tanto, proponemos que el hallazgo del aumento de la presión intrabolo en pacientes con disfagia sea considerado como criterio manométrico en el diagnóstico adicional de la EE.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. La MAR permite el estudio con mayor precisión de la motilidad esofágica en los pacientes con Esofagitis Eosinofílica.
2. El trastorno de la motilidad más prevalente en la EE es el aumento de la presión intrabolo. Esta alteración en la peristalsis es altamente sugestiva de EE en ausencia de alteraciones estructurales esofágicas.
3. El aumento de la presión intrabolo no está presente en pacientes con ERGE, lo que lo que confiere a la MAR una elevada sensibilidad y especificidad. Por lo tanto, la MAR podría ser especialmente de utilidad en el diagnóstico de la EE, y si acaso en el diagnóstico diferencial con la ERGE.
4. La prevalencia del reflujo en la EE es similar a la que presenta la población general, incluso cuando se tiene en cuenta el reflujo gastroesofágico de tipo no ácido.
5. Existe una relación significativa entre el aumento de la presión intrabolo y la necesidad de desimpactación endoscópica del alimento, pero no se ha encontrado relación entre la PIB y la frecuencia de disfagia. Existe una mayor frecuencia de PIB en pacientes con una evolución más prolongada de la enfermedad, sin que se haya podido demostrar una relación estadísticamente significativa.

## **VII. BIBLIOGRAFIA**



1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978 Jun;74(6):1298-301.
2. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1342-63.
3. Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jan;18(1):1-9; vii.
4. Zimmermann N, McBride ML, Yamada Y, Hudson SA, Jones C, Cromie KD, et al. Siglec-F antibody administration to mice selectively reduces blood and tissue eosinophils. *Allergy*. 2008 Sep;63(9):1156-63.
5. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2006 Sep;64(3):313-9.
6. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Dec;108(6):891-4.
7. Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: concepts, controversies, and evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Jun;11(3):220-5.
8. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;2(7):568-75.

9. ME. R. IL-5 promotes eosinophilic trafficking to the esophagus. . J Immunol. 2002;168:2464-9.
10. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov;4(11):1328-36.
11. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2008 Jan;18(1):133-43; x.
12. Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. Gastroenterology. 2005 Sep;129(3):985-94.
13. Mann NS, Leung JW. Pathogenesis of esophageal rings in eosinophilic esophagitis. Med Hypotheses. 2005;64(3):520-3.
14. Aceves SS, Ackerman SJ. Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. Immunol Allergy Clin North Am. 2009 Feb;29(1):197-211, xiii-xiv.
15. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. Trends Immunol. 2004 Sep;25(9):477-82.
16. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. Immunol Rev. 2001 Feb;179:139-55.
17. Kay AB, Corrigan CJ. Asthma. Eosinophils and neutrophils. Br Med Bull. 1992 Jan;48(1):51-64.

18. Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med*. 2005 Apr;11(4):148-52.
19. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;2(7):523-30.
20. CM. E. Pretreatment with antibody to eosinophilic major basic protein prevents hyperresponsiveness by protecting neuronal M2 muscarinic receptors in antigen-challenged Guinea pigs. *J Clin Invest*. 1997;100(9):2254-62.
21. ME. R. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis *Gastroenterol*. 2009;137:1238-49.
22. Attwood S, Lamb CA. Eosinophilic oesophagitis and other non-reflux inflammatory conditions of the oesophagus:diagnostic imaging and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(4):639-60.
23. . R. IL-5 promotes eosinophilic trafficking to the esophagus. *J Immunol*. 2002;168:2462-9.
24. Furuta GT AS, Wershil BK. . The role of the eosinophil in gastrointestinal disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 1995;1995(11):541-7.
25. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1054-9.
26. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006 Feb;116(2):536-47.

27. Bhattacharya B, Carlsten J, Sabo E, Kethu S, Meitner P, Tavares R, et al. Increased expression of eotaxin-3 distinguishes between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol*. 2007 Dec;38(12):1744-53.
28. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest*. 2001 Jan;107(1):83-90.
29. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc*. 2006 Jan;63(1):3-12.
30. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jul;78(7):830-5.
31. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, Alexander JA, Smyrk TC, Butterfield JH, et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2006 Nov;51(11):1934-41.
32. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1216-25.
33. Nielsen RG HS. Eosinophilic esophagitis: Epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *Journal pediat gastroenterol*. 2007;2007(45(3): 281-289).
34. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils in health and disease. *Adv Immunol*. 2001;78:291-328.

35. Lucendo AJ NM, Comas C, Letrán A, Pascual Turrión JM, Burgos E, et al. Capacidad inmunológica del epitelio esofágico humano: estudio inmunofenotípico mediante estereología aplicado a la esofagitis eosinofílica (abstract). 2006;29:162. *Gastroenterol Hepatol*. 2006(29):162(abstract).
36. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;118(6):1312-9.
37. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):1090-2.
38. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy*. 2004 Jun;59(6):561-70.
39. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):363-8.
40. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Oct;95(4):336-43.
41. Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, Yazbeck S, Drouin E. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Oct;39(4):373-7.

42. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Apr;38(4):452-6.
43. Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, Kocoshis SA, Putnam PE, Sigurdsson L, et al. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci.* 2003 Jan;48(1):22-9.
44. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Apr;26(4):380-5.
45. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1660-9.
46. Asher MI MS, Bjorksten B, Lai CK, Strachon DP, Weiland Sk et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISSAC phases one and three repeat multicountry cross.sectional surveys. *Lancet.* 2006;368:733-743.
47. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, HogenEsch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Jan;42(1):22-6.
48. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Dec;108(6):954-61.

49. Feldman M FL, Brandt LJ. . Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease 8 Edition Barcelona Elsevier 2008 p 841-853
50. M. Díaz-Rubio ER. Trastornos Motores del Aparato Digestivo. Madrid 2007. Editorial Panamericana. 2ª Edición. Cap 1.
- .
51. Diaz-Rubio M, Garrachon J, Ruizbarranco F. [Intravenous glucose overload. Repercussion on the lymphocytes and eosinophils.]. Hisp Med. 1960 Jun;17:283-8.
52. Bontempo I PL, Corazziari E, Michetti F, Anzini F, Torsoli A. Effects of intraluminal acidification on oesophageal motor activity. Gut 1994;35:884-90. Effects of intraluminal acidification on oesophageal motor activity. Gut. 1994;35:884-90.
- .
53. Pandolfino JE, Bulsiewicz WJ. Evaluation of esophageal motor disorders in the era of high-resolution manometry and intraluminal impedance. Curr Gastroenterol Rep. 2009 Jun;11(3):182-9.
54. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. Schweiz Med Wochenschr. 1994 Aug 20;124(33):1419-29.
55. SE. A. Gut. 2003;52(2) :181-185.
56. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. Gastroenterology. 2008 May;134(5):1316-21.

57. Prasad GA AJ, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyck TC, Elias RM et al. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis over 3 Decades in Olmsted County.Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;Jul(pendiente publicación).
58. Portman S HP, Bussman C. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis;data from a community-based longitudinal study work carried out by the Swiss EE study group. Gastroenterol Clin Biol. 2007;132;132:A609.
59. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. Gut. 2007 May;56(5):615-20.
60. Kugathasan S JR, Hoffman R, Heikenen J, telega G, Khan F el al. . Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosis inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. . J Pediatr. 2003;143:525-31.
61. Lucendo AJ. [Eosinophilic esophagitis]. Med Clin (Barc). 2007 Apr 21;128(15):590-7.
62. Lucendo AJ, Pascual-Turrion JM, Navarro M, Comas C, Castillo P, Letran A, et al. Endoscopic, bioptic, and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. Endoscopy. 2007 Sep;39(9):765-71.
63. Martin Martin L, Santander Vaquero C, Sanchez Prudencio S, Cantero Perona J, Gisbert JP, Moreno-Otero R. [Eosinophilic esophagitis in the adult--clinical, endoscopic, pH-metric, and manometric findings]. Rev Esp Enferm Dig. 2008 Aug;100(8):476-80.



64. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):598-600.
65. von Arnim U, Monkemuller K, Malfertheiner P, Straumann A. [Eosinophilic esophagitis--pathogenesis, clinical presentation and therapeutic management]. *Z Gastroenterol*. 2007 Dec;45(12):1257-63.
66. Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis. *GI Motility on line*(2006)doi: 101038/gimo49. 2006.
67. Desai TK SV, Chang CH, Goldstein NI, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*. 2005;2005(61(7)):795-801.
68. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Apr;41(4):356-61.
69. Ferré-Ybarz L NFS, Plaza-Martín AM. Eosinophilic oesophagitis: clinical manifestations and treatment options. The role of the allergologist. *Allergol et Immunopathol*. 2008;36(6):358-65.
70. Qualietta P CE, Miele F, Pascarella R, Staiano A. . Eosinophilic oesophagitis an coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:487-93.
71. Ooi CY, Day AS, Jackson R, Bohane TD, Tobias V, Lemberg DA. Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;23(7 Pt 1):1144-8.

72. Suttor VP, Chow C, Turner I. Eosinophilic esophagitis with Crohn's disease: a new association or overlapping immune-mediated enteropathy? *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):794-5.
73. Wolfsen HC, Hemminger LL, Achem SR. Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus with dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;5(12):A18.
74. Francalanci P, De Angelis P, Minnei F, Diomedi Camassei F, Torroni F, Dall'Oglio L, et al. Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus: an occasional association or an overlap disease? Esophageal 'double trouble' in two children. *Digestion*. 2008;77(1):16-9.
75. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;3(12):1198-206.
76. Rothenberg ME. Gastrointestinal eosinophils. *Allergy*. 2001;56 Suppl 67:21-2.
77. Furuta GT SA. The pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:173-82.
78. Assa'ad A. Eosinophilic esophagitis: association with allergic disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jan;18(1):119-32; x.
79. Fox VL. Eosinophilic esophagitis: endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jan;18(1):45-57; viii.
80. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc*. 2002 Aug;56(2):260-70.

81. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, Badizadegan K, Furuta GT. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jan;57(1):30-6.
82. Korsapati HR, Babaei A, Bhargava V, Dohil R, Quin AM, Mittal RK. Dysfunction of the Longitudinal Muscles of the Esophagus in Eosinophilic Esophagitis. *Gut.* 2009 Jan 9.
83. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jun;95(6):1422-30.
84. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26;351(9):940-1.
85. Faubion WA, Jr., Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Jul;27(1):90-3.
86. Langdon DE. "Congenital" esophageal stenosis, corrugated ringed esophagus, and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Aug;95(8):2123-4.
87. Losurdo J BK, Dobozi B. Idiopathic eosinophilic esophagitis: A new cause of "feline" esophagus. *Gastroenterol.* 1999;116:A239.
88. Walsh SV AD, Goldman H, Fox VL, BassuariusA. Eosinophilic esophagitis in children:immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *am J Surg Pathol.* 1999;23(4):390-6.
89. Attwood SE LC, Bronder CS. . Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut.* 2003;52:181-5.

90. Stein ML CM, Villanueva JM. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1312-9.
91. Netzer P GJ, Straumann A, Sendesley A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticoesteroid-dependent eosinophilic esophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(10):865-9.
92. Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU. Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):425-7.
93. Gonsalves N YG, Doefler B. A prospective clinical trial of six food elimination diet and reintroduction of causative agents in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol*. 2008;134(Suppl)(A104).
94. Nurko S, Teitelbaum JE, Husain K, Buonomo C, Fox VL, Antonioli D, et al. Association of Schatzki ring with eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Apr;38(4):436-41.
95. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc*. 2003 Mar;57(3):407-12.
96. Pandolfino JE, Shi G, Zhang Q, Ghosh S, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Measuring EGJ opening patterns using high resolution intraluminal impedance. *Neurogastroenterol Motil*. 2005 Apr;17(2):200-6.
97. Manometry. AGAMPSCUoE. *Gastroenterol*. 2005;128:207-8.

98. Hempel SL, Elliott DE. Chest pain in an aspirin-sensitive asthmatic patient. Eosinophilic esophagitis causing esophageal dysmotility. *Chest*. 1996 Oct;110(4):1117-20.
99. Borda F, Jimenez FJ, Martinez Penuela JM, Echarri A, Martin Granizo I, Aznarez R. [Eosinophilic esophagitis: an underdiagnosed entity?]. *Rev Esp Enferm Dig*. 1996 Oct;88(10):701-4.
100. De Agustin JC SN, Canals MJ, Álvarez E, Morales JL, Soler J, et al. Successful medical treatment of two patients with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Surg*. 2002;37(2):207-13.
101. Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnston JC, Caldwell JH, Mayle JE. Idiopathic eosinophilic esophagitis. *Radiology*. 1993 Mar;186(3):789-93.
102. Bredenoord AJ, Smout AJ. Esophageal motility testing: impedance-based transit measurement and high-resolution manometry. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Dec;37(4):775-91, vii.
103. Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):756-69.
104. Nayar DS KF, Achkar E, Shay SS, Ritcher JE, Falk GW, Soffer EE, Vaezi MF. . Esophageal manometry: assessment of interpreter consistency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:218-224.

105. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. New technologies in the gastrointestinal clinic and research: impedance and high-resolution manometry. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 14;15(2):131-8.
106. Fox MR BA. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut*. 2008;57:405-423.
107. Zhang T, Wang RY, Bao QY, Rawson DM. Development of a new rapid measurement technique for fish embryo membrane permeability studies using impedance spectroscopy. *Theriogenology*. 2006 Sep 1;66(4):982-8.
108. Pandolfino Je GS, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying Esophageal Motility by Pressure Topography Characteristics: A Study of 400 Patients and 7 Controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:27-37.
109. Gregersen H DA. Functional oesophagus-gastric junction imagin. *World J Gastroenterol*. 2006;12(18):2818-24.
110. Gregersen H, Djurhuus JC. Impedance planimetry: a new approach to biomechanical intestinal wall properties. *Dig Dis*. 1991;9(6):332-40.
111. Lopez Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macias MC, Silny J, et al. [Acid and non-acid gastro-esophageal reflux in newborns. Preliminar results using intraluminal impedance]. *Cir Pediatr*. 2005 Jul;18(3):121-6.
112. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Pouderoux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):1956-63.

113. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2446-53.
114. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Reproducibility of multichannel intraluminal electrical impedance monitoring of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2005 Feb;100(2):265-9.
115. Bredenoord AJ, Tutuian R, Smout AJ, Castell DO. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):187-94.
116. Hiaro I RJ. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):668:85.
117. Sifrim D, Blondeau K. Technology insight: The role of impedance testing for esophageal disorders. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;3(4):210-9.
118. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001 Jun;120(7):1599-606.
119. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2006 Dec;93(12):1483-7.

120. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jan;17(2):243-51.
121. Lucendo Villarin AJ. Eosinophilic esophagitis -- clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 Jan;101(1):49-59.
122. Zimmerman SL, Levine MS, Rubesin SE, Mitre MC, Furth EE, Laufer I, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis in adults: the ringed esophagus. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):159-65.
123. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc*. 2003 Oct;58(4):516-22.
124. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):801-5.
125. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995 Nov;109(5):1503-12.
126. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jan;48(1):30-6.
127. Shah A, Hirano I. Treatment of eosinophilic esophagitis: drugs, diet, or dilation? *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Jun;9(3):181-8.



128. Lewis CJ, Lamb CA, Kanakala V, Pritchard S, Armstrong GR, Attwood SE. Is the etiology of eosinophilic esophagitis in adults a response to allergy or reflux injury? Study of cellular proliferation markers. *Dis Esophagus*. 2009;22(3):249-55.
129. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;18(2):211-7.
130. Martin Martin L, Moreno-Otero R, Santander Vaquero C. [Recurrent food impaction and eosinophilic esophagitis]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Oct 18;131(13):518-9.
131. Zerbib F RS, Ropert A, des Varannes SB, Pouderous P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):1956-63.
132. Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Sep;37(3):206-15.
133. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):1037-43.
134. Nurko S, Rosen R. Esophageal dysmotility in patients who have eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008 Jan;18(1):73-89; ix.
135. Luis AL, Rinon C, Encinas JL, Prieto G, Molina M, Sarria J, et al. Non stenotic food impaction due to eosinophilic esophagitis: a potential surgical emergency. *Eur J Pediatr Surg*. 2006 Dec;16(6):399-402.

136. Lucendo Villarin AJ, Carrion Alonso G, Navarro Sanchez M, Martin Chavarri S, Gomez Senent S, Castillo Grau P, et al. Eosinophilic esophagitis in adults, an emerging cause of dysphagia. Description of 9 cases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005 Apr;97(4):229-39.
137. Hirano I, Pandolfino J. New technologies for the evaluation of esophageal motility disorders: impedance, high-resolution manometry, and intraluminal ultrasound. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):531-51, viii.
138. Cheng L HK, Cao W. Hydrogen peroxide reduces lower esophageal sphincter tone in human esophagitis. *Gastroenterol.* 2005;129:1675-85.
139. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jun;102(6):1301-6.
140. Ahmad M, Soetikno RM, Ahmed A. The differential diagnosis of eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Apr;30(3):242-4.
141. Ponce J VO, Betrán Jimenez J, Zapadiel J, Calle D. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:175-84.
142. Eisenbach C, Merle U, Schirmacher P, Hansmann J, Stiehl A, Stremmel W, et al. Perforation of the esophagus after dilation treatment for dysphagia in a patient with eosinophilic esophagitis. *Endoscopy.* 2006;38 Suppl 2:E43-4.
143. Riou PJ, Nicholson AG, Pastorino U. Esophageal rupture in a patient with idiopathic eosinophilic esophagitis. *Ann Thorac Surg.* 1996 Dec;62(6):1854-6.

144. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;115(2):418-9.
145. Muller S, Puhl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2007 Apr;39(4):339-44.
146. Basavaraju KP HC, Ahluwalia NK. Nine years of recurrent dysphagia. *Lancet*. 2007;369:1814.

## **VIII. ANEXOS**

## **ANEXO 1 :**

### **Clasificación de la Motilidad Esofágica Basada en Criterios de Presión**

#### **Topográfica (Kharilas et al.)**

##### **1. Normal:**

PFV < 8 cm/s en > 90% de las degluciones

DCI < 5000 mmHg·cm·sg

Presión normal de relajación en UEG (10-35 mmHg) y relajación de la deglución (eSleeve 3-s nadir < 15 mmHg)

##### **2. Disfunción peristáltica:**

Media:  $\geq 3$  y < 7 degluciones con peristalsis fallida ó  $\geq 2$  cm de defecto del esófago distal

Intensa:  $\geq 7$  degluciones con peristalsis fallida o  $\geq 2$  cm de defecto del esófago distal

##### **Aperistalsis:**

Peristalsis fallida en todas las degluciones. Patrón de esclerodermia: peristalsis fallida en todas las degluciones y presión del EEI < 10 mmHg.

##### **3. Peristalsis hipertensiva:**

PFV < 8 cm/s en > 90% de las degluciones.

DCI > 5000 mmHg s cm.

1. Esófago en cascanueces: DCI > 5000 y < 8000 mmHg sg cm.

2. Esófago en cascanueces segmentario: DCI > 5000 con únicamente un segmento de contracción hipertensiva (> 180 mmHg).

3. Esófago en cascanueces espástico: DCI > 8000 mmHg sg cm.

4. EEI en cascanueces: DCI > 5000 mmHg sg cm con localización de contracción hipertensiva (> 180 mmHg) limitada al EEI después de la contracción.

5. Presión rápidamente propagada:

PFV >8 cm/s en  $\geq$  20% de las degluciones.

1. Espasmo (aumento de PFV debido a una onda de propagación rápida)

2. Presión compartimentalizada (aumento de PFV debido a una compartimentalización de la presión esofágica).

6. Alteración de la presión del EEI (y espiratoria):

Hipotenso: < 10 mmHg con peristalsis normal.

Hipertenso: > 35 mmHg con peristalsis normal y relación de la UEG.

7. Achalasia:

Defecto de relajación de la UEG.

Aperistalsis.

Tipo I: aperistalsis

Tipo II: aumento de presión panesofágica sin identificar actividad contráctil segmentaria en ninguna deglución.

Tipo III: acompañada de espasmo distal.

8. Obstrucción funcional:

Incapacidad de relajación a nivel de la UEG.

1. Leve: PFV < 8 cm/s en > 90% de las degluciones con elevación media (15-30 mmHg) de la presión esofágica distal.

2. Intensa: PFV < 8 cm/s en > 20% de las degluciones con presión segmentaria.

\*\*\*UEG: unión esofagogástrica. EEI: esfínter esofágico inferior. EES: esfínter esofágico superior. PFV: pressure front velocity.(velocidad de contracción). DCI (*Distal Contractile integral*): Índice contráctil distal medio. Valor normal menor de 5000mmHg sg cm.

## **ANEXO 2:**

### **Clasificación de la deglución basada en criterios topográficos (Pandolfino et al.)**

<b>Clasificación</b>	<b>Criterio</b>
<u>Relajación post-deglución en la UEG</u>	
Relajación normal	<b>4s-PRI &lt; 15 mmHg</b>
Relajación fallida	<b>4s-PRI &lt; 15 mmHg</b>
<u>Contracción del segmento distal</u>	
Normal	<b>≤ 2 cm, VC &lt; 8 cm/s, PIB &lt; 15 mmHg y ICD &lt; 5000 mmHg sg cm</b>
Disfunción peristáltica leve	<b>Propagación de la onda aparentemente normal con desplazamiento de 2-5 cm</b>
Disfunción peristáltica intensa	<b>Propagación de onda con ≥ 5 cm de desplazamiento</b>
Peristalsis ausente	<b>No propagación y &lt; 3 cm de actividad contráctil o presión &gt; 30 mmHg</b>
Peristalsis hipertensiva	<b>ICD &gt; 5000 y &lt; 8000 mmHg s cm</b>
Peristalsis hipertensiva espástica	<b>ICD &gt; 8000 mmHg/s/cm</b>
Espasmo	<b>Contracción simultánea (VC &gt; 7,5 cm/s)</b>
Elevación de la presión intrabolo	<b>PIB &gt; 15 mmHg compartimentalizada entre la UEG y la onda peristáltica</b>
<b>Presurización panesofágica</b>	<b>Presión esofágica entre EES y UEG &gt; 30 mmHg PIB</b>

UEG: unión esófago-gástrica. PRI: presión de relajación integrada. ICD: índice contráctil distal medio. PIB: presión intrabolo. VC: velocidad de contracción. EES: esfínter esofágico superior.



-PRI: cuantifica la *presión de relajación integrada* en la UEG, y representa el valor de presión acumulativo, de los últimos 4 segundos, del período de deglución a dicho nivel.

-ICD: El *índice contráctil distal medio* cuantifica la actividad contráctil de la onda en espacio y tiempo; se obtiene mediante la multiplicación de la amplitud de la onda peristáltica por la longitud y por la duración de la propagación de la onda deglutoria. Este índice aporta mayor precisión que las tres medidas aisladas de la máxima amplitud de contracción a intervalos de 3-5 cm, e incorpora además la duración de la contracción. Su valor normal es menor de 5000mmHg·sg·cm.

-PIB: La *presión intrabolo* representa la presurización compartimentalizada entre la propagación de la contracción y la unión esofagogástrica. Su valor normal es inferior a 15 mmHg. La elevación rápida de la presión intrabolo se define por una presión mayor de 15 mmHg a velocidad superior a 8 cm/sg, en al menos el 20% de las degluciones. Es producida por un aumento de la resistencia al flujo esófago-gástrico, debida a una obstrucción estructural o funcional en el esófago o en la unión esofagogástrica.

-VC: *velocidad de contracción*. Su valor normal es inferior a 7,5 cm/s.